

DEUTSCHES PATENTAMT



THE BRITISH LIBRARY

15 MAY 1980

SCIENCE REFERENCE LIBRARY

DE 29 40 687 A 1

# Offenlegungsschrift 29 40 687

11

21

22

43

Aktenzeichen: P 29 40 687.9

Anmeldetag: 8. 10. 79

Offenlegungstag: 30. 4. 80

30

Unionspriorität:

32 33 31

12. 10. 78 Ver. Königreich 40279-78

54

Bezeichnung:

Indolverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

71

Anmelder:

Glaxo Group Ltd., London

74

Vertreter:

Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Weisert, A., Dr.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8500 Nürnberg u. 8000 München

72

Erfinder:

Webb, Colin Frederick, Royston, Hertfordshire (Ver. Königreich)

DE 29 40 687 A 1

# KRAUS & WEISERT

PATENTANWÄLTE

DR. WALTER KRAUS DIPLOM-CHEMIKER · DR. ING. ANNEKÄTE WEISERT DIPL.-ING. FACHRICHTUNG CHEMIE  
IRMGARDSTRASSE 15 · D-8000 MÜNCHEN 71 · TELEFON 089/79 70 77-79 70 78 · TELEX 05-212156 kpat d  
TELEGRAMM KRAUSPATENT

2940687

2330 WK/rm

GLAXO GROUP LIMITED  
London / England

---

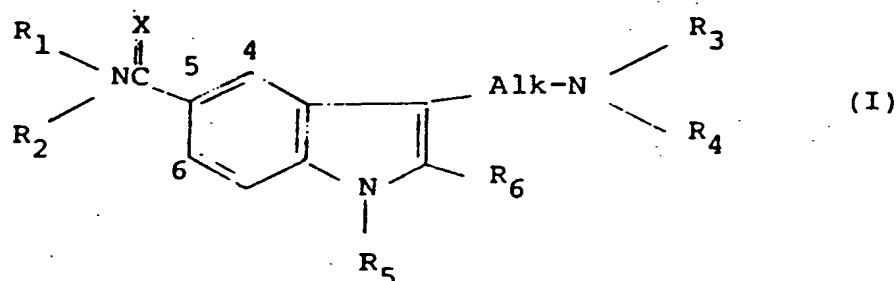
Indolverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese  
Verbindungen enthaltende Arzneimittel

---

## P a t e n t a n s p r ü c h e

1.)

Indolverbindungen der allgemeinen Formel:



030018/0689

2940687

in der  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Fluoralkyl- oder Alkylgruppe stehen, wobei die Alkylgruppe unsubstituiert sein kann oder durch eine Alkenylgruppe oder durch eine Gruppe  $-OR_7$  oder durch eine

Gruppe  $-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$  substituiert sein kann, wobei  $R_7$  und  $R_8$ , die

gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, oder wobei  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der eine weitere Heterofunktion (z.B. ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $-NH$  oder  $-NMe$ ) enthalten kann;

$R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Fluoralkyl- oder Alkylgruppe stehen, wobei die Alkylgruppe unsubstituiert sein kann oder durch eine Alkenylgruppe oder durch eine Gruppe  $-OR_7$  oder durch eine Gruppe

$-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$  substituiert sein kann, wobei  $R_7$  und  $R_8$  die oben

angegebenen Bedeutungen haben;

oder  $R_3$  und  $R_4$  miteinander eine Aralkylidengruppe bilden können;

oder  $R_3$  und  $R_4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der eine weitere Heterofunktion (z.B. ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $-NH$  oder  $-NMe$ ) enthalten kann;

$R_5$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Aralkylgruppe steht;

030018/0689

2940687

$R_6$  für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl- oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppe steht;

Alk für eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette steht, wobei diese Gruppe unsubstituiert sein kann oder an einem oder mehreren ihrer Kohlenstoffatome durch 1 bis 3  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, und

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

sowie die physiologisch annehmbaren Salze, Hydrate und Biovorläufer davon.

2. Indolverbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$  und  $R_2$  jeweils für Wasserstoffatome stehen.
3. Indolverbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  und/oder  $R_4$  für Wasserstoffatome oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppen stehen oder daß  $R_3$  für ein Wasserstoffatom und  $R_4$  für eine Aralkylgruppe stehen.
4. Indolverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_5$  und  $R_6$  jeweils für Wasserstoffatome stehen.
5. Indolverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Alk für eine  $C_2$ - $C_3$ -Alkylengruppe steht.
6. Indolverbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß X für ein Sauerstoffatom steht.

2940687

7. Indolverbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
R<sub>1</sub> für ein Wasserstoffatom steht;  
R<sub>2</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Aralkyl-, Cycloalkyl- oder Alkylgruppe steht, wobei die Alkylgruppe unsubstituiert sein kann oder durch eine Alkenylgruppe oder durch die Gruppe -OR<sub>7</sub> substituiert sein kann;  
R<sub>3</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht;  
R<sub>4</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Aralkyl-, Fluoralkyl- oder eine unsubstituierte Alkylgruppe steht oder R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> miteinander eine Aralkylidengruppe bilden oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der eine weitere Heterofunktion enthält;  
R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt;  
R<sub>6</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht; und  
Alk für eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht.

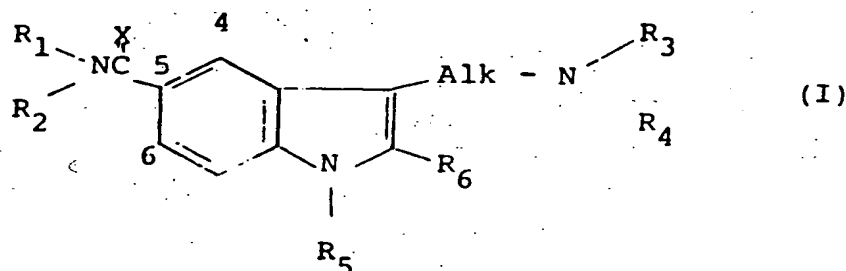
8. Indolverbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
R<sub>1</sub> für ein Wasserstoffatom steht;  
R<sub>2</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxymethylgruppe steht;  
R<sub>3</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht;  
R<sub>4</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Trifluoräthyl- oder Benzylgruppe oder die Gruppe CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (worin Ph eine unsubstituierte Phenylgruppe bedeutet) steht oder R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, eine Benzyliden- oder Morpholinogruppe bilden;  
R<sub>5</sub> für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht;  
R<sub>6</sub> für ein Wasserstoffatom steht;

030018/0689

2940687

Alk für eine unsubstituierte Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht; und  
X für ein Sauerstoffatom steht.

9. Indolverbindungen der allgemeinen Formel:



in der  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl- oder Alkylgruppe stehen, wobei die Alkylgruppe unsubstituiert sein kann oder durch eine Alkenylgruppe oder durch eine Gruppe  $-OR_7$  oder durch eine Gruppe  $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$  substituiert sein kann, wobei  $R_7$  und  $R_8$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der eine weitere Heterofunktion (z.B. ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $-NH$  oder  $-NMe$ ) enthalten kann;  $R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, die gleichen Bedeutungen haben, wie im Zusammenhang mit  $R_1$  und  $R_2$  angegeben, wobei jedoch die Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  nicht notwendigerweise die gleichen sind wie die Gruppen  $R_1$  und  $R_2$ ;

7  
h-  
R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppe stehen; Alk für eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette steht, wobei diese Gruppe unsubstituiert sein kann oder an einem oder mehreren ihrer Kohlenstoffatome durch 1 bis 3 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann; und  
X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze, Hydrate und Bio-  
vorläufer.

10. 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid und die phy-  
siologisch annehmbaren Salze davon.

11. Indolverbindung aus der Gruppe 3-[2-[1-Methyl-3-(phe-  
nylpropyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, 3-[2-(Di-  
methylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, 3-[2-(Methylami-  
no)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, 3-[2-(4-Morpholinyl)-  
äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-  
carbothioamid, 3-(3-Aminopropyl)-1H-indol-5-carboxamid und  
3-[2-(2,2,2-Trifluoräthyl)-aminoäthyl]-1H-indol-5-carboxamid  
und ihre physiologisch annehmbaren Salze.

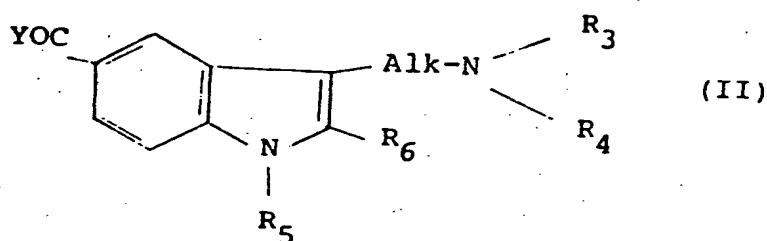
12. Arzneimittel, dadurch g e k e n n z e i c h n e t ,  
daß es eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11  
zusammen mit einem oder mehreren physiologisch annehmbaren  
Trägern oder Bindemitteln enthält.

13. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß es mindestens einen weiteren Wirk-  
stoff zusätzlich zu der Verbindung nach einem der Ansprüche  
1 bis 11 enthält.

2940687

14. Verfahren zur Herstellung von Indolverbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

- (a) zur Herstellung einer Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin X für ein Sauerstoffatom steht, ein aktiviertes Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel:

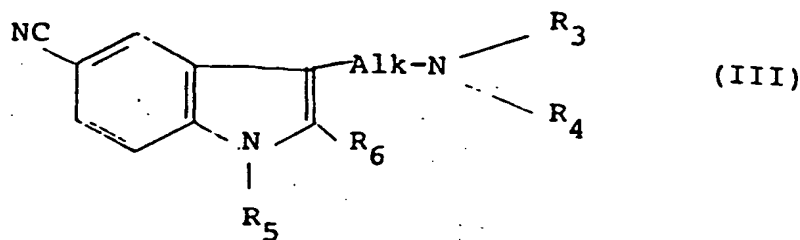


worin Alk,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, wobei  $R_3$  und/oder  $R_4$  gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe oder durch Schutzgruppen geschützt sein können und wobei Y für eine verlassende Gruppe steht, mit einem Reagens der allgemeinen Formel  $R_1R_2NH$ , wobei  $R_1$  und  $R_2$  die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und erforderlichenfalls die Schutzgruppe oder die Schutzgruppen entfernt, um die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin X für ein Sauerstoffatom steht, zu erhalten, oder

- (b) zur Herstellung einer Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin beide Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  die Bedeutung Wasserstoff haben, ein Nitril der allgemeinen Formel:



2940687



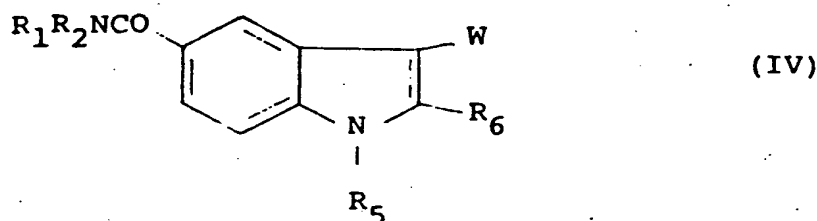
worin Alk,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und  $R_3$  und/oder  $R_4$  gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe oder durch Schutzgruppen geschützt sein können, mit einer geeigneten sauerstoff- oder schwefelhaltigen Verbindung umgesetzt und erforderlichenfalls die Schutzgruppe oder die Schutzgruppen entfernt, um die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin beide Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind, zu erhalten, oder

- (c) zur Herstellung einer Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R_5$  und/oder mindestens eine der Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, durch Umwandlung einer anderen Indolverbindung der Formel I eine Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R_5$  und/oder  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind und wobei diese Gruppen durch eine Schutzgruppe oder durch Schutzgruppen geschützt sein können, selektiv alkyliert und erforderlichenfalls die Schutzgruppe oder die Schutzgruppen entfernt, um das gewünschte Indol der allgemeinen Formel I zu erhalten, worin  $R_5$  und/oder mindestens eine der Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, oder

030018/0689

2940687

- (d) zur Herstellung einer Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R_3$  für ein Wasserstoffatom steht, durch Umwandlung eines anderen Indols der allgemeinen Formel I ein Indol der allgemeinen Formel I, worin  $R_3$  für eine Benzylgruppe steht, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators reduziert und die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R_3$  für ein Wasserstoffatom steht, gewinnt, oder
- (e) zur Herstellung einer Indolverbindung der allgemeinen Formel I eine Verbindung der allgemeinen Formel:

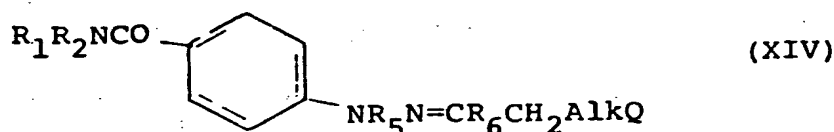


worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und W für die Gruppe  $-\text{CHR}_9\text{CH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CR}_9\text{NO}_2$  oder  $-\text{COCHR}_9\text{Z}$  steht (wobei  $R_9$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkylgruppe steht und Z für eine Azidogruppe  $-\text{N}_3$  oder eine Aminogruppe  $-\text{NR}_3\text{R}_4$  steht), reduziert und die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin X für ein Sauerstoffatom steht und Alk für eine Kette mit 2 Kohlenstoffatomen steht, mit der Maßgabe, daß ausgenommen der Fall, daß in der allgemeinen Formel IV W für die Gruppe  $-\text{COCHR}_9\text{Z}$  steht und Z für eine Aminogruppe  $\text{NR}_3\text{R}_4$  steht,  $R_3$  und  $R_4$  in dem gewünschten Indol der allgemeinen Formel I

2940687

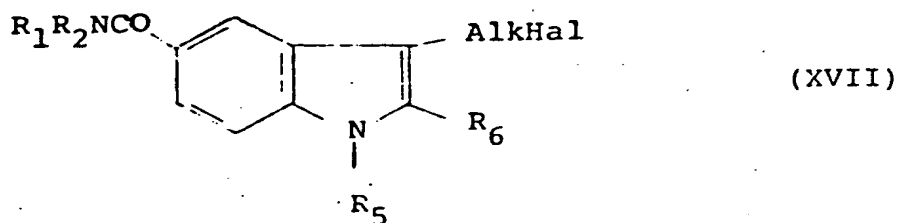
beide Wasserstoffatome sind, gewinnt oder

- (f) zur Herstellung einer Indolverbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 ein Phenylhydrazon der allgemeinen Formel:



worin Q für eine Gruppe  $-\text{NR}_3\text{R}_4$  oder ein Halogenatom steht, wobei  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und wobei  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  für eine Schutzgruppe oder Schutzgruppen stehen können, cyclisiert und erforderlichenfalls die Schutzgruppe oder die Schutzgruppen entfernt, um die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin Alk für eine Alkylenkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, zu erhalten, oder

- (g) zur Herstellung einer Indolverbindung der allgemeinen Formel I ein 3-Halogenalkylindol der allgemeinen Formel:



2940687

in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und Alk die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Hal für ein Halogenatom steht, mit Ammoniak oder einem Amin der Formel  $R_3R_4NH$  (worin  $R_3$  und  $R_4$  die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben) umsetzt und das gewünschte Indol der allgemeinen Formel I gewinnt.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß X für ein Sauerstoffatom steht und daß in Stufe (b) des Verfahrens eine Hydrolyse des Nitrils der allgemeinen Formel III mit Säure oder Alkali unter kontrollierten Bedingungen und eine Gewinnung des gewünschten 5-Carboxamids der allgemeinen Formel I erfolgen.

16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß X für ein Schwefelatom steht und daß  $R_3$  und  $R_4$  durch eine Schutzgruppe oder durch Schutzgruppen geschützt sein können und daß man in der Stufe (b) des Verfahrens das Nitril der allgemeinen Formel III mit Schwefelwasserstoff in einem Lösungsmittel behandelt und das gewünschte 5-Thioamid der allgemeinen Formel I gewinnt.

17. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (c) des Verfahrens ein Indol der allgemeinen Formel I, worin X für ein Sauerstoffatom steht und beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind, einer reduktiven Alkylierung mit einem Aldehyd oder Keton entweder in Gegenwart eines geeigneten Katalysators oder unter nachfolgender Reduktion des so gebildeten Zwischenprodukts mit Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators unterwirft und daß man das gewünschte Indol der allgemeinen Formel I, worin X für ein Sauerstoff-

2940687

atom steht und eine der Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  ein Wasserstoffatom ist, gewinnt.

18. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe (c) des Verfahrens eine Indolverbindung der allgemeinen Formel I, bei der beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind, mit Formaldehyd und Ameisensäure behandelt und die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Methylgruppen sind, gewinnt.

19. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe (c) des Verfahrens eine Indolverbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_3$  für ein Wasserstoffatom steht und  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, mit Formaldehyd und Ameisensäure behandelt und die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sein können und eine andere Bedeutung als Wasserstoffatome haben, gewinnt.

20. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (c) des Verfahrens eine Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind, mit einem Halogenid in Gegenwart eines Lösungsmittels behandelt, nachfolgend mit einer Base behandelt und daß man das gewünschte Indol der allgemeinen Formel I, bei dem mindestens eine der Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoffatom hat, gewinnt.

21. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (c) des Verfahrens

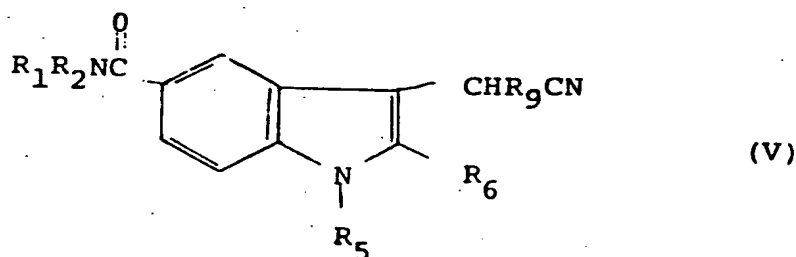
2940687

eine Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  für Wasserstoffatome stehen, mit einem aromatischen Aldehyd behandelt, nachfolgend mit einem Alkylhalogenid behandelt und daß man die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, bei der eine Gruppe  $R_3$  und  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, gewinnt.

22. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (c) des Verfahrens eine Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind, mit einem  $\alpha, \omega$ -Dihalogenalkan oder einem  $\alpha, \omega$ -Dihalogendialkyläther behandelt und die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, bei der die Gruppierung  $-NR_3R_4$  einen heterocyclischen Ring bildet, gewinnt.

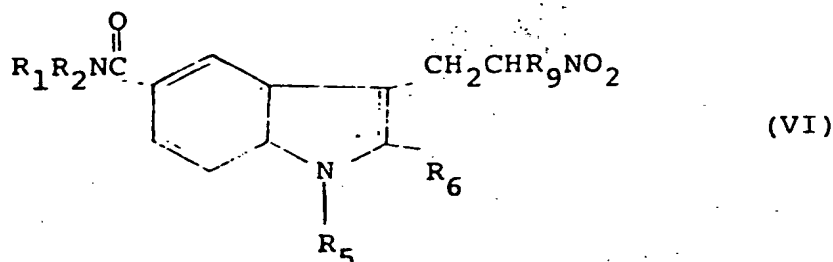
23. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (c) des Verfahrens eine Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R_5$  für ein Wasserstoffatom steht, mit einem Alkyl- oder Aralkylhalogenid oder einem Dialkylsulfat behandelt und das gewünschte Indol der allgemeinen Formel I, worin  $R_5$  für eine Alkyl- oder Aralkylgruppe steht, gewinnt.

24. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (e) des Verfahrens ein Nitril der allgemeinen Formel:



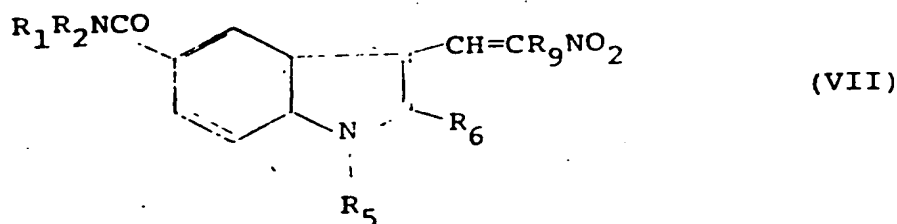
2940687

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_9$  die im Anspruch 1 und Stufe (e) von Anspruch 14 angegebenen Bedeutungen haben, einer katalytischen Reduktion unterwirft oder eine Nitroverbindung der allgemeinen Formel:



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_9$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, einer Reduktion mit Raney-Nickel und Wasserstoff unterwirft und daß man die gewünschte Indolverbindung der allgemeinen Formel I, worin beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind und Alk für eine Kette mit 2 Kohlenstoffatomen steht, die unsubstituiert sein kann oder durch eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppe auf dem Kohlenstoffatom, das an den Indolkern oder die Gruppe  $NR_3R_4$  angrenzt, substituiert sein kann, gewinnt.

25. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (e) des Verfahrens ein 3-Nitrovinylindol der allgemeinen Formel:

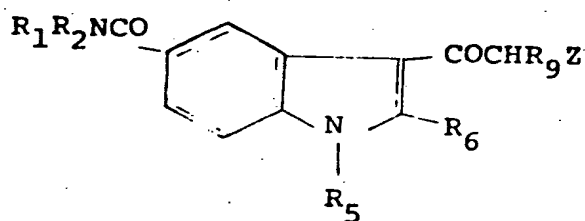


030018/0689

2940687

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_9$  die in Stufe (e) von Anspruch 14 angegebenen Bedeutungen haben, reduziert und daß man das gewünschte 3-(2-Aminoäthyl)-indol der allgemeinen Formel I, worin beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind und das an die Aminogruppe angrenzende Kohlenstoffatom unsubstituiert sein kann oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, gewinnt.

26. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (e) des Verfahrens ein Azidoketon oder ein Aminoacylindol der allgemeinen Formel:



(VIII)

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_9$  und  $Z$  die im Anspruch 1 und Stufe (e) von Anspruch 14 angegebenen Bedeutungen haben, reduziert und daß man das gewünschte Indol der allgemeinen Formel I, worin Alk für eine Kette mit 2 Kohlenstoffatomen steht, die unsubstituiert sein kann oder am Kohlenstoffatom, das an die Aminogruppe angrenzt, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, gewinnt.

27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel VIII ein Azidoketon (worin  $Z$  für  $-N_3$  steht) ist und daß das resultierende Indol der allgemeinen Formel I

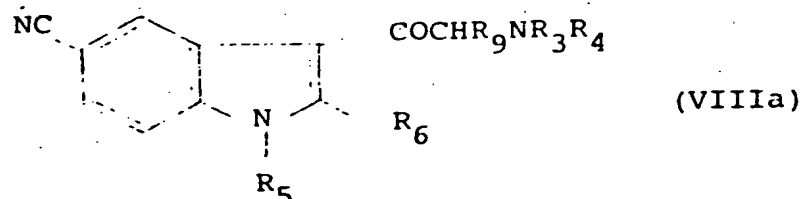


2940687

ein 2-Aminoäthylderivat ist, worin beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind.

28. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel VIII ein Aminoacylindol (worin Z für  $-NR_3R_4$  steht) ist und daß das resultierende Indol der allgemeinen Formel I ein 2-Aminoäthylderivat ist, bei dem  $R_3$  und  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben können.

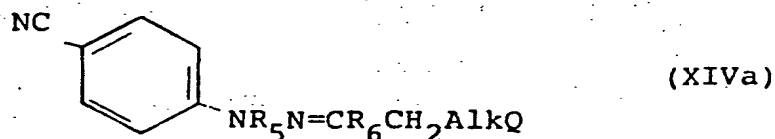
29. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (b) des Verfahrens eine Verbindung der allgemeinen Formel:



worin  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_9$  die in den Ansprüchen 1 und 14 angegebenen Bedeutungen haben, reduziert, um ein Nitril der allgemeinen Formel III zu bilden, bei dem Alk für eine Kette mit 2 Kohlenstoffatomen steht, die unsubstituiert sein kann oder die an dem Kohlenstoffatom, das an die Aminogruppe angrenzt, durch eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, und daß man das resultierende Nitril der allgemeinen Formel III mit einer geeigneten sauerstoff- oder schwefelhaltigen Verbindung umsetzt, um das gewünschte Indol der allgemeinen Formel I zu erhalten, bei dem beide Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind.

030018/0689

2940687  
30. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe (b) des Verfahrens eine Verbindung der allgemeinen Formel:



in der  $R_5$ ,  $R_6$ , Q und Alk die in den Ansprüchen 1 und 14 angegebenen Bedeutungen haben, wobei, wenn Q für  $-NR_3R_4$  steht,  $R_3$  und  $R_4$  durch eine Schutzgruppe oder durch Schutzgruppen geschützt sein können, cyclisiert und daß man das resultierende Nitril der allgemeinen Formel III, worin Alk für eine Alkylenkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, mit einer geeigneten sauerstoff- oder schwefelhaltigen Verbindung umsetzt und erforderlichenfalls die Schutzgruppe oder die Schutzgruppen entfernt, um die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I zu erhalten, bei der beide Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind.

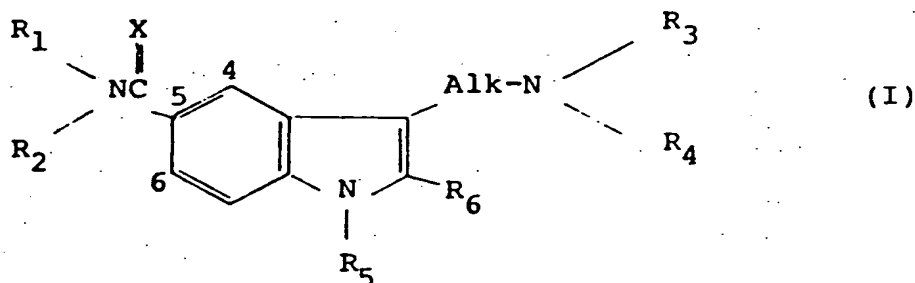
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß man das Indol in Form seines Salzes durch Behandlung der freien Base der allgemeinen Formel I mit einer äquivalenten Menge einer Säure oder mit Kreatininsulfat in einem Lösungsmittel behandelt.

2940687

# B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft bestimmt heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind Indolverbindungen der allgemeinen Formel:



in der  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Fluoralkyl- oder Alkylgruppe stehen, wobei die Alkylgruppe unsubstituiert sein kann oder durch eine Alkenylgruppe oder durch eine Gruppe  $-OR_7$  oder durch eine

Gruppe  $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$  substituiert sein kann, wobei  $R_7$  und  $R_8$ , die

gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen, oder wobei  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der eine weitere Heterofunktion (z.B. ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $-NH$  oder  $-NMe$ ) enthalten kann;

030018/0689

2940687

$R_3$  und  $R_4$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Fluoralkyl- oder Alkylgruppe stehen, wobei die Alkylgruppe unsubstituiert sein kann oder durch eine Alkenylgruppe oder durch eine Gruppe  $-OR_7$  oder durch eine Gruppe

$-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$  substituiert sein kann, wobei  $R_7$  und  $R_8$  die oben

angegebenen Bedeutungen haben;

oder  $R_3$  und  $R_4$  miteinander eine Aralkylidengruppe bilden können;

oder  $R_3$  und  $R_4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der eine weitere Heterofunktion (z.B. ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $-NH$  oder  $-NMe$ ) enthalten kann;

$R_5$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Aralkylgruppe steht;

$R_6$  für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl- oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppe steht;

Alk für eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette steht, wobei diese Gruppe unsubstituiert sein kann oder an einem oder mehreren ihrer Kohlenstoffatome durch 1 bis 3  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, und

X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht,

sowie die physiologisch annehmbaren Salze, Hydrate und Biovorläufer davon.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen alle optischen Isomeren und racematischen Gemische davon ein.

2940687

In der allgemeinen Formel I kann die Alkylgruppe eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, vorzugsweise mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, sein, wenn nichts anderes angegeben ist. Die Cycloalkylgruppe enthält vorzugsweise 5 bis 7 Kohlenstoffatome. Die Fluoralkylgruppe ist eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppe, die mit nicht mehr als 3 Fluoratomen substituiert ist, die an ein oder mehrere der Kohlenstoffatome angefügt ist. Die Bezeichnung Aryl, die hierin als solche oder in der Bezeichnung Aralkyl verwendet wird, bedeutet vorzugsweise Phenyl, das durch eine oder mehrere Alkylgruppen (z.B. Methyl), Halogenatome (z.B. Fluor), Hydroxygruppen oder Methoxygruppen substituiert sein kann. Die Alkylgruppierung der Aralkylgruppe enthält vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Die Alkenylgruppe enthält vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome. Die Aralkylidengruppe ist vorzugsweise eine Arylmethylidengruppe.

In der allgemeinen Formel I sind vorzugsweise beide Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome.

Es wird bevorzugt, daß eine Gruppe von  $R_3$  und  $R_4$  oder diese beiden Gruppen Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppen sind oder daß  $R_3$  ein Wasserstoffatom und  $R_4$  eine Aralkylgruppe sind.

Vorzugsweise sind beide Gruppen  $R_5$  und  $R_6$  Wasserstoffatome.

Die durch Alk angegebene Gruppe ist vorzugsweise eine  $C_2$ - $C_3$ -Alkylengruppe, die vorzugsweise unsubstituiert ist.

X ist vorzugsweise Sauerstoff.

0300.18/0689

2940687

Bei der Ausführungsform, bei der  $R_1$  und  $R_2$  oder  $R_3$  und  $R_4$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen Ring bilden, ist der monocyclische Ring vorzugsweise Morpholino.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung wird es vorgezogen, daß  $R_1$  ein Wasserstoffatom ist und daß  $R_2$  ein Wasserstoffatom, eine Aralkylgruppe, vorzugsweise Benzyl, eine Cycloalkylgruppe, vorzugsweise Cyclopentyl, eine unsubstituierte Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl, oder eine Alkylgruppe, die durch eine Alkenylgruppe oder die Gruppe  $-OR_7$ , vorzugsweise durch Hydroxymethyl oder Allyl, substituiert ist, ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird es bevorzugt, daß  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl oder n-Propyl, ist und daß  $R_4$  ein Wasserstoffatom, eine Fluoralkylgruppe, vorzugsweise Trifluoräthyl, eine unsubstituierte Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl oder n-Propyl, oder eine Aralkylgruppe, vorzugsweise Benzyl oder eine Gruppe  $CH_3CH(CH_2)_pPh$ , worin p den Wert 1, 2 oder 3 hat und die Phenylgruppe (Ph) durch eine p-Chlorgruppe substituiert sein kann, ist. Alternativ wird es bevorzugt, daß  $R_3$  und  $R_4$  miteinander eine Aralkylidengruppe, vorzugsweise Benzyliden, bilden oder daß sie zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen 5- bis 7-gliedrigen Ring, der eine weitere Heterofunktion enthalten kann, vorzugsweise Morpholino oder Piperazino, bilden.

Gemäß einer anderen Ausführungsform wird es bevorzugt, daß  $R_5$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl, oder eine Benzylgruppe ist.

2940687

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird es bevorzugt, daß  $R_6$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl, ist.

Gemäß einem weiteren Gesichtspunkt der Erfindung wird es bevorzugt, daß Alk eine Alkylengruppe ist, die 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthält und die vorzugsweise unsubstituiert ist.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist  $R_1$  ein Wasserstoffatom und  $R_2$  ist ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Hydroxymethylgruppe.

Gemäß einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und  $R_4$  ist ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Trifluoräthyl- oder Benzylgruppe oder eine Gruppe  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$  (worin Ph für eine unsubstituierte Phenylgruppe steht). Alternativ wird es besonders bevorzugt, daß  $R_3$  und  $R_4$  miteinander mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, eine Benzyliden- oder Morpholinogruppe bilden.

Es wird besonders bevorzugt, daß  $R_5$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht.

Gemäß einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist  $R_6$  ein Wasserstoffatom.

Es wird weiterhin besonders bevorzugt, daß Alk für eine unsubstituierte Alkylenkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht.

030018/0689

2940687

Bei der besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist X vorzugsweise ein Sauerstoffatom.

Bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung sind die folgenden:

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid,  
3-[2-[(1-Methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
3-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
3-[2-(Methylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
3-[2-(4-Morpholinyl)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbothioamid,  
3-(3-Aminopropyl)-1H-indol-5-carboxamid,  
3-[2-(2,2,2-Trifluoräthyl)-aminoäthyl]-1H-indol-5-carboxamid  
und ihre physiologisch annehmbaren Salze.

Geeignete physiologisch annehmbare Salze der Indole der allgemeinen Formel I sind Säureadditionssalze, die mit organischen oder anorganischen Säuren gebildet werden, z.B. die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Fumarate, Maleate und Creatininsulfataddukte.

Es hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine selektive Einwirkung auf die Blutgefäße haben, so daß sie zur Behandlung von kardiovaskulären Störungen, z.B. des Hochdrucks, der Raynaud'schen Krankheit und von Migräne, geeignet sind.

Die antihypertensiven Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch ihre Eignung gezeigt worden, den Blutdruck bei Tests zu erniedrigen, die mit Haubenratten durchgeführt wurden. Diese wurden durch Implantation von DOCA und durch Austausch ihres Trinkwassers durch isoton-



2940687

sche Kochsalzlösung über einen Zeitraum von 8 Wochen in einen Hochdruckzustand versetzt. Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei intraperitonealer Verabreichung den Blutdruck bei hypertensiven Ratten, die bei Bewußtsein waren, in einigen Fällen über einen Zeitraum von mehreren Stunden senkten.

Die mögliche Verwendung von bestimmten Verbindungen gemäß der Erfindung zur Behandlung von Migräne ergibt sich aus der Tatsache, daß diese Verbindung eine selektive kontraktile Wirkung auf die isolierte Ohrarterie des Hundes ausübt. Methysergide, das bekanntlich für die Behandlung von Migräne geeignet ist, zeigt dieselbe Wirkung (W. Feniuk, P.P.A. Humphrey und G.P. Levy, "Br. J. Pharmacology" 1977, 61, 466).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Arzneimittel, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es mindestens eine Verbindung aus der Gruppe Indolderivate der allgemeinen Formel I, die physiologisch annehmbaren Salze, Hydrate und Biovorläufer davon in angepaßter Form für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin enthält und daß es zur Verabreichung durch jeden geeigneten Weg formuliert worden ist.

Solche Arzneimittel können in herkömmlicher Weise unter Verwendung von einem oder mehreren physiologisch annehmbaren Trägern oder Bindemitteln formuliert werden. Solche Arzneimittel können auch weitere Wirkstoffe, z.B. herkömmliche  $\beta$ -Blocker, wie Propranolol, enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher für die orale, buccale, parenterale oder rektale Verabreichung formuliert werden. Die orale Verabreichung wird bevorzugt.

030018/0689

2940687

Für die orale Verabreichung können die Arzneimittel beispielsweise die Form von Tabletten, Kapseln, Lösungen, Sirups oder Suspensionen haben, die durch herkömmliche Maßnahmen unter Verwendung von physiologisch annehmbaren Bindemitteln hergestellt werden. Für die buccale Verabreichung können die Arzneimittel die Form von Tabletten oder von Briefchen, die in herkömmlicher Weise formuliert sind, haben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin für die parenterale Verabreichung durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Formulierungen für die Injektion können in Dosis-einheitsformen in Ampullen oder in Violdosenbehältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel präsentiert werden. Die Arzneimittel können solche Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen, in öligen oder wäßrigen Trägern einnehmen und sie können Formulierungsmittel, beispielsweise Suspendierungs-, Stabilisierungs- und/oder Dispergierungsmittel, enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff auch in Pulverform zur Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem pyrogenfreien Wasser, vor der Anwendung vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zu rektalen Mitteln, beispielsweise Suppositorien oder Retentionseinkläufen, die beispielsweise herkömmliche Suppositorien Grundlagen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride enthalten, formuliert werden.

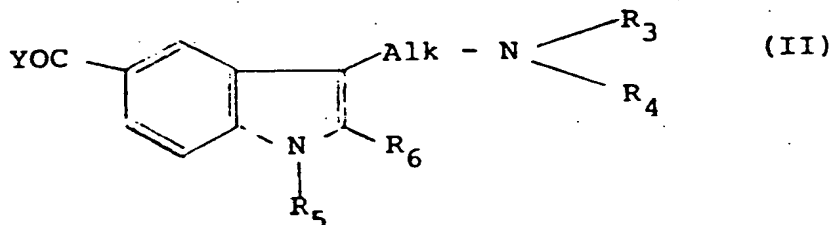
Eine vorgeschlagene Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen für die orale Verabreichung an den Menschen, um wirksam den Blutdruck zu erniedrigen, ist eine Tagesdosis von 5 bis 500 mg, die beispielsweise in bis zu 4 oder 5 Dosen pro Tag verabreicht werden kann.

2940687

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch eine geeignete Kombination von Reaktionen, durch die die gewünschten Substituenten in geeignete Zwischenprodukte eingeführt werden, entweder vor oder nach der Cyclisierung zur Bildung des Indolkerns hergestellt werden.

Nachfolgend werden Beispiele von Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegeben. Es kann erforderlich oder zweckmäßig sein, eine Sequenz von zwei oder mehreren Reaktionsstufen durchzuführen, um die gewünschte Substitution zu erhalten. Erforderlichenfalls können andere Substituentengruppen, die bereits in dem Indolkern vorhanden sind, in herkömmlicher Weise während einer Reaktion zur Einführung oder Modifizierung eines anderen Substituenten geschützt werden.

Gemäß einem Verfahren wird zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der X für ein Sauerstoffatom steht, ein aktiviertes Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel:

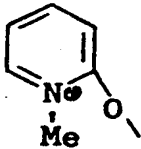


worin Alk,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die vorstehenden Bedeutungen haben und Y für eine verlassende Gruppe steht, mit einem Reagens der allgemeinen Formel  $R_1R_2NH$ , worin  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

030018/0689

2940687

Geeignete aktivierte Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel II sind z.B. Acylhalogenide (z.B. Säurechloride), Ester (z.B. Methyl-, p-Nitrophenyl- oder 1-Methylpyridinium-ester), Säureanhydride (insbesondere gemischte Säureanhydride) und die Produkte, die durch Umsetzung der entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel II, worin Y für eine Hydroxylgruppe steht, mit einem Kupplungsmittel, wie Carbo-nyldiimidazol oder Dicyclohexylcarbodiimid, gebildet werden. Diese aktivierten Carbonsäurederivate können aus der entsprechenden Säure durch bekannte Verfahrensweisen gebildet werden. So können z.B. Säurechloride durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid gebildet werden. Ester (z.B. Alkylester) können z.B. durch Umsetzung mit einem Alkohol (z.B. Methanol) in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie einer Mineralsäure (z.B. Salzsäure), hergestellt werden. 1-Methylpyridiniumester

(II, Y = ) können geeigneterweise durch Umsetzung

mit einem 2-Halogen-1-methylpyridiniumjodid in Gegenwart eines Amins (z.B. Triäthylamin) hergestellt werden. Gemischte Säureanhydride können beispielsweise durch Umsetzung mit einem geeigneten Säureanhydrid (z.B. Trifluoressigsäureanhydrid), einem Säurechlorid (z.B. Acetylchlorid oder 1-[(Diphenylamino)-carbonyl]-pyridiniumchlorid) oder einem Alkyl- oder Aralkylhalogenformiat (z.B. Äthyl- oder Benzylchlorformiat) hergestellt werden.

Die Bedingungen, bei denen das aktivierte Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel II gebildet und danach mit dem Reagens der Formel  $R_1R_2NH$  umgesetzt wird, hängen von der Natur des aktivierten Derivats und des Reagenses  $R_1R_2NH$  ab.

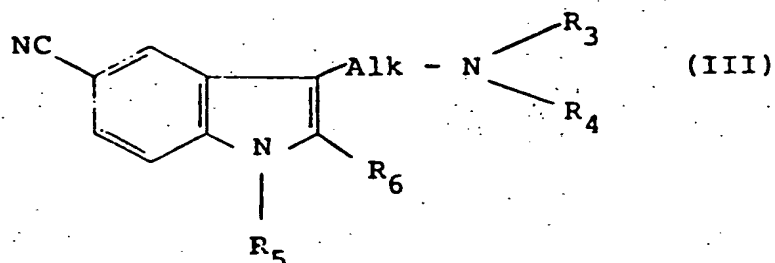
2940687

Somit kann die Umsetzung zwischen einem Ester der Formel II und dem Reagens der Formel  $R_1R_2NH$  geeigneterweise in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder einem Alkanol (z.B. Methanol), durchgeführt werden oder das Reagens selbst kann als Lösungsmittel wirken. Es wird eine für die Reaktion geeignete Temperatur angewendet, die bis zur Rückflußtemperatur des Gemisches gehen und diese einschließen kann.

Wenn es gewünscht wird, eine Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_3$  und/oder  $R_4$  die Bedeutung Wasserstoff haben, dann ist es bei den obigen Reaktionen häufig notwendig, die Gruppe  $NR_3R_4$  zu schützen, beispielsweise als ein Phthalimid (im Falle eines primären Amins), als N-Benzylderivat, N-Benzylloxycarbonylderivat oder N-Trichloräthylurethan. Ein solcher Schutz ist wesentlich, wenn das aktivierte Derivat der Formel II ein Säurechlorid oder ein Säureanhydrid ist. Die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe wird durch herkömmliche Verfahrensweisen erhalten. Somit kann eine Phthalimidogruppe durch Behandlung mit Hydrazinhydrat oder einem primären Amin, z.B. Methylamin, abgespalten werden. Ein N-Benzyl- oder N-Benzylloxycarbonylderivat kann durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Katalysators, z.B. von Palladium, gespalten werden. Eine N-Benzylloxycarbonylgruppe kann auch durch Behandlung mit Bromwasserstoff in Essigsäure gespalten werden.

Gemäß einem weiteren Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der beide Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind, wird die  $-CXNH_2$ -Gruppe durch Umsetzung eines Nitrils der allgemeinen Formel:

030018/0689



worin Alk, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer geeigneten sauerstoff- oder schwefelhaltigen Verbindung eingeführt.

Gemäß einer Ausführungsform dieses Verfahrens zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der X die Bedeutung Sauerstoff hat, kann ein Nitril der allgemeinen Formel III mit Säure oder Alkali unter kontrollierten Bedingungen hydrolysiert werden, um das gewünschte 5-Carboxamid zu erhalten. So kann beispielsweise das Nitril der Formel III unter Rückfluß in einem Gemisch aus konzentrierter Schwefelsäure, Essigsäure und Wasser (1 : 1 : 1) oder mit Essigsäure, die Bortrifluorid enthält, erhitzt werden. Eine weitere Möglichkeit ist es, das Nitril der Formel III mit der Hydroxidform eines Anionenaustauscherharzes (z.B. Amberlite IRA 400) in einem Lösungsmittel, wie Äthanol oder Wasser, am Rückfluß oder mit einer Base, wie z.B. Kaliumhydroxid oder Kalium-tert.-butoxid, in einem Lösungsmittel, wie z.B. tert.-Butanol, am Rückfluß zu behandeln.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform dieses Verfahrens zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der X die Bedeutung Schwefel hat, kann ein Nitril der allgemeinen Formel III mit beispielsweise Schwefelwasserstoff

in einem Lösungsmittel (z.B. Dimethylformamid oder Pyridin) behandelt werden.

Bei dieser Ausführungsform des Verfahrens sollte, wenn  $R_3$  und/oder  $R_4$  ein Wasserstoffatom ist, die  $-NR_3R_4$ -Gruppe während der Behandlung mit Schwefelwasserstoff vorzugsweise geschützt werden, z.B. als N-Phthalimid, wobei eine anschließende Entfernung der Schutzgruppe vorgesehen sein kann, um das gewünschte 5-Thioamid zu erhalten.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I kann auch durch Umwandlung einer anderen Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt werden.

So kann z.B. eine Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_5$  und/oder  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind, in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_5$  und/oder mindestens eine Gruppe von  $R_3$  und  $R_4$  kein Wasserstoff ist, durch eine Vielzahl von Alkylierungsverfahren umgewandelt werden. Somit ist es erfindungsgemäß möglich, durch Alkylierung entweder die  $R_5$ -Gruppe oder eine oder beide der Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  selektiv einzuführen, wobei darauf hingewiesen wird, daß es bei der Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_5$  ein Wasserstoffatom ist, es erforderlich sein kann, dieses Wasserstoffatom durch eine Schutzgruppe zu ersetzen, die nachfolgend entfernt werden kann. Gleichermäßen kann bei der Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_3$  und/oder  $R_4$  Wasserstoffatome sind, eine Schutzgruppe erforderlich sein.

Ein besonders gut geeignetes Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der X für Sauer-

2940687

stoff steht und eine der Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  ein Wasserstoffatom ist, ist die reduktive Alkylierung der entsprechenden Verbindung der Formel I, bei der beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff sind, mit einem geeigneten Keton oder Aldehyd (z.B. Aceton oder Benzaldehyd) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators (z.B. 10% Palladium auf Holzkohle). Alternativ kann der Aldehyd oder das Keton mit dem primären Amin kondensiert werden und das so gebildete Zwischenprodukt kann sodann beispielsweise unter Verwendung von Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid oder von Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators (z.B. Palladium) reduziert werden.

Gemäß einer weiteren Möglichkeit kann die Alkylierung (z.B. eine Methylierung) in der Weise bewirkt werden, daß man ein primäres Amin der allgemeinen Formel I (d.h. eine Verbindung, bei der beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind) mit Formaldehyd und Ameisensäure behandelt (d.h. das Eschweiler-Clarke-Verfahren anwendet). Dieses Verfahren ist besonders gut zur Herstellung der N,N-disubstituierten Produkte der allgemeinen Formel I, bei der beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  die gleiche Bedeutung haben und nicht Wasserstoff sind, geeignet. Alternativ kann ein sekundäres Amin (d.h. eine Verbindung, bei der  $R_3$  die Bedeutung Wasserstoff hat und  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat), eingesetzt werden, um ein tertiäres Amin der allgemeinen Formel I zu liefern, in dem  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sein können.

Eine weitere Möglichkeit ist es, ein primäres Amin der Formel I (d.h. eine Verbindung, bei der beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  die Bedeutung Wasserstoff haben) mit einem geeigneten Halogenid (z.B. Jodäthanol) in einem Lösungsmittel, wie Ace-



ton, und vorzugsweise unter Rückfluß umzusetzen und anschließend mit einer Base (z.B. Natriumhydroxid) zu behandeln, um ein N-substituiertes Amin der allgemeinen Formel I herzustellen, in dem mindestens eine der Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  kein Wasserstoffatom ist.

Bei einem weiteren Verfahren liefert die Behandlung eines primärenamins der allgemeinen Formel I (d.h. einer Verbindung, bei der beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoff sind) mit einem aromatischen Aldehyd (z.B. Benzaldehyd) und die anschließende Umsetzung mit einem Alkylhalogenid (z.B. Methyljodid) in einem Lösungsmittel (z.B. wäßrigem 95%igen Äthanol) nach dem Erhitzen unter Rückfluß ein N-substituiertes Amin der allgemeinen Formel I, bei dem eine der Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen die Gruppierung  $NR_3R_4$  einen heterocyclischen Ring bildet, können in der Weise hergestellt werden, daß man das entsprechende primäre Amin der allgemeinen Formel I (d.h. eine Verbindung, bei der  $R_3=R_4=H$ ) mit beispielsweise einer  $\alpha,\omega$ -Dihalogenverbindung, z.B. einem  $\alpha,\omega$ -Dihalogenalkan (z.B. 1,5-Dibrompentan) oder einem  $\alpha,\omega$ -Dihalogendialkyläther (z.B. 2,2'-Dichlordiäthyläther), behandelt.

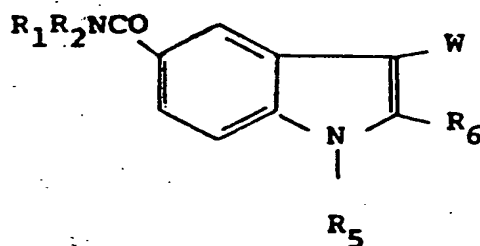
Die Einführung einer Alkylgruppe, die durch  $R_5$  angegeben wird, kann durch Alkylierung mit einem geeigneten Alkyl- oder Aralkylhalogenid oder Dialkylsulfat vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie von Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, durchgeführt werden.

Gemäß einem weiteren Verfahren kann die Gruppe  $Alk\ NR_3R_4$  in eine andere Gruppe der Formel  $Alk\ NR_3R_4$  durch Reduktion

umgewandelt werden. So kann beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_3$  eine Benzylgruppe ist, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Palladium auf Holzkohle, in einem Lösungsmittel, wie Äthanol, reduziert werden, um eine Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der  $R_3$  für ein Wasserstoffatom steht, zu erhalten.

Der Aminoalkylsubstituent ( $-\text{Alk}-\text{NR}_3\text{R}_4$ ) kann in den Indolkern durch eine Vielzahl von herkömmlichen Techniken eingeführt werden, die beispielsweise eine Modifizierung eines Substituenten in 3-Stellung, eine direkte Einführung des Aminoalkylsubstituenten in die 3-Stellung oder eine Einführung des Aminoalkylsubstituenten vor der Cyclisierung zur Bildung des Indolkerns umfassen können. Im allgemeinen bauen sich die angewendeten Verfahren auf Methoden auf, die in "A Chemistry of Heterocyclic Compounds - Indoles Part II", Kapitel VI(3), herausgegeben von William J. Houlihan (1972), Wiley Interscience New York, beschrieben werden.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der X ein Sauerstoffatom und Alk eine Kette mit 2 Kohlenstoffatomen sind, kann durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel:



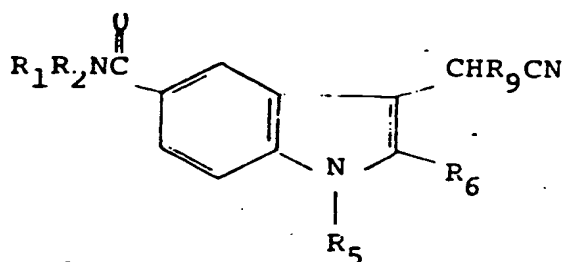
(IV)

2940687

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und W für die Gruppe  $-\text{CHR}_9\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CR}_9\text{NO}_2$  oder  $-\text{COCHR}_9\text{Z}$  steht (wobei  $R_9$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkylgruppe steht und Z für eine Azidogruppe  $\text{N}_3$  oder eine Aminogruppe  $\text{NR}_3\text{R}_4$  steht), mit der Maßgabe, daß ausgenommen dann, wenn W die Gruppe  $-\text{COCHR}_9\text{Z}$  bedeutet und Z eine Aminogruppe  $\text{NR}_3\text{R}_4$  bedeutet,  $R_3$  und  $R_4$  in der resultierenden Verbindung der allgemeinen Formel I beide Wasserstoffatome sind, hergestellt werden.

Gemäß einer Modifizierung dieses Verfahrens kann der 5-Substituent eine Gruppe sein, die in eine  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NCO}$ -Gruppe umwandelbar ist.

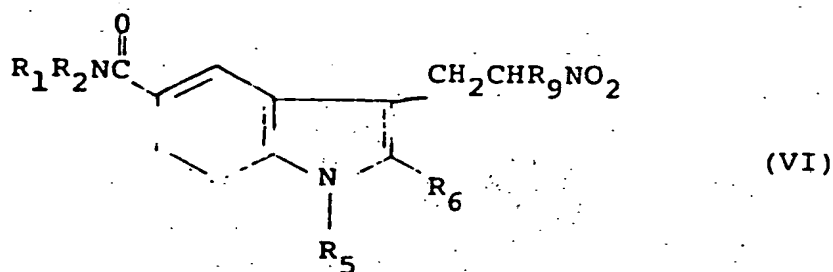
So kann z.B. gemäß einer ersten Ausführungsform eine Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind und Alk eine Kette mit zwei Kohlenstoffatomen ist, die unsubstituiert sein kann oder durch eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkylgruppe auf jedem Kohlenstoffatom substituiert sein kann, durch katalytische Reduktion eines entsprechenden Nitrils der allgemeinen Formel V oder durch Reduktion einer Nitroverbindung der allgemeinen Formel VI mit Raney-Nickel und Wasserstoff:



(V)

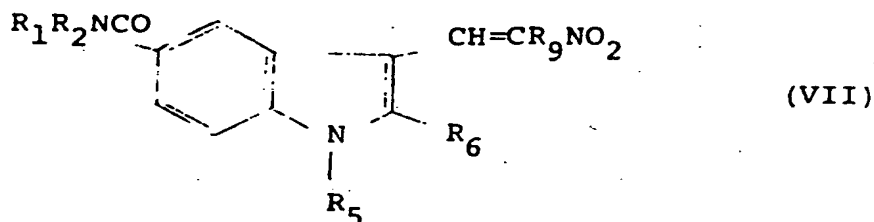
030018/0689

2940687



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_9$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, hergestellt werden.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform kann ein Aminoäthylderivat der allgemeinen Formel I, bei dem beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind und das an die Aminogruppe angrenzende Kohlenstoffatom unsubstituiert sein kann oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, durch Reduktion (z.B. unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium) eines entsprechenden 3-Nitrovinylindols der allgemeinen Formel:

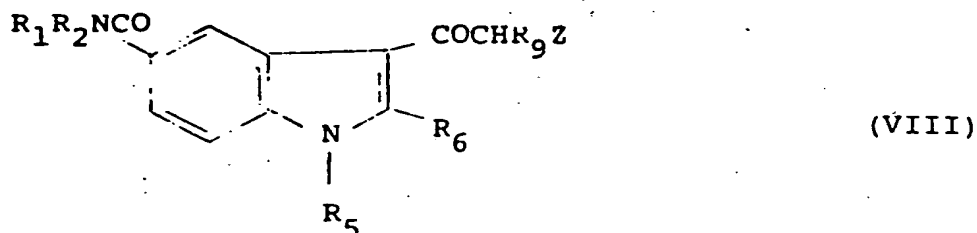


worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_9$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, hergestellt werden.

Gemäß einer dritten Ausführungsform des Reduktionsverfahrens kann eine Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der Alk eine Kette mit 2 Kohlenstoffatomen ist, die unsub-

2940687

stituiert sein kann oder mit einer  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe an dem Kohlenstoffatom, das an die Aminogruppe  $NR_3R_4$  angrenzt, substituiert sein kann, durch Reduktion eines Azidoketons oder Aminoacylindols der allgemeinen Formel:



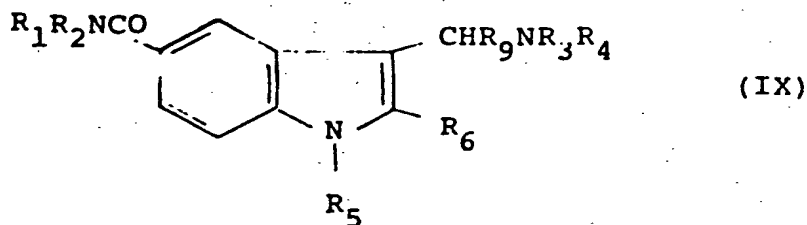
worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_9$  und  $Z$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, hergestellt werden.

Diese Reduktion kann beispielsweise katalytisch oder durch Verwendung von Natriumborhydrid in Propanol bewirkt werden. Wenn ein Azidoketon (VIII,  $Z = N_3$ ) reduziert wird, dann ist das Produkt ein 2-Aminoäthylderivat, bei dem beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  Wasserstoffatome sind. Die Reduktion eines Aminoacylindols (VIII,  $Z = NR_3R_4$ ) liefert ein 2-Aminoäthylderivat, bei dem eine Gruppe oder beide Gruppen  $R_3$  und  $R_4$  kein Wasserstoff sind.

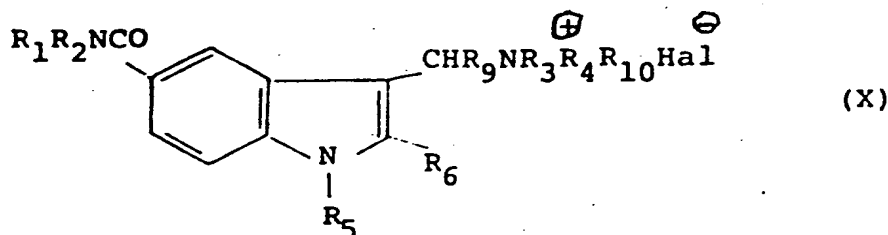
Gemäß einer Modifizierung dieses Verfahrens, bei der  $Z$  für  $NR_3R_4$  steht, kann sodann der 5-Substituent eine Gruppe sein, die in eine  $R_1R_2NCO$ -Gruppe umwandelbar ist, z.B. eine Cyano-Gruppe, wobei sich an die Reduktionsreaktion eine Umwandlung des 5-Substituenten in die gewünschte  $R_1R_2NCO$ -Gruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit Säure oder Alkali, anschließt.

2940687

Die Ausgangsmaterialien für die erste Ausführungsform des beschriebenen Reduktionsverfahrens mit der allgemeinen Formel V oder VI können durch Quaternisierung der entsprechenden Verbindung der Formel:



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $R_9$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel  $R_{10}Hal$  (worin  $R_{10}$  für eine Alkylgruppe steht) und nachfolgende Umsetzung des quaternären Salzes der allgemeinen Formel:

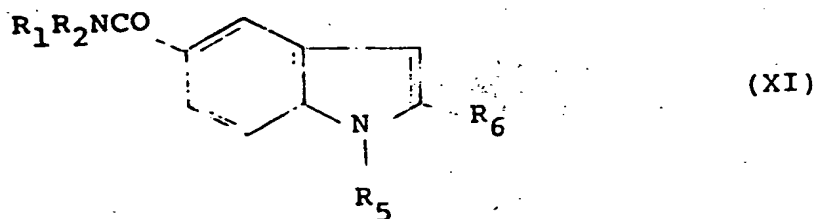


mit entweder einem Alkalimetallcyanid oder einem Alkalimetallsalz eines Nitroalkans unter Erhalt der entsprechenden Nitril- (V) bzw. Nitroverbindung (VI) erhalten werden.

Alternativ kann die Nitroverbindung (VI) durch Umsetzung der Mannich-Base (IX) mit einem Alkalimetallsalz eines Nitroalkans hergestellt werden.

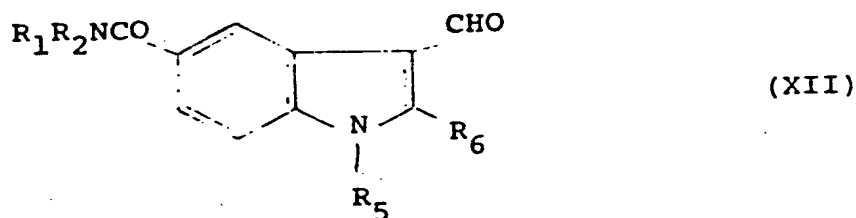
2940687

Das 3-Aminomethylderivat der allgemeinen Formel IX kann in der Weise hergestellt werden, daß man ein Indol der Formel:



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, einer Mannich-Reaktion unterwirft, wobei man ein primäres oder sekundäres Amin der Formel  $R_3R_4NH$  und ein Aldehyd der Formel  $R_9CHO$  (wobei  $R_9$  für ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppe steht), z.B. Formaldehyd, verwendet.

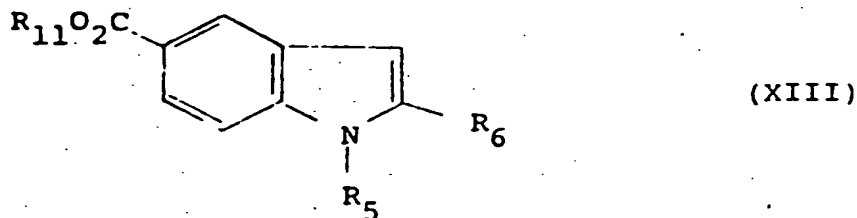
Das Nitrovinylindol, das als Ausgangsmaterial für die zweite Ausführungsform des Reduktionsverfahrens verwendet wird und das die allgemeine Formel VII hat, kann durch Einwirkung eines Nitroalkans der allgemeinen Formel  $R_9CHNO_2$  auf ein entsprechendes 3-Formylindol der allgemeinen Formel:



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, erhalten werden.

2940687

Die Verbindung der allgemeinen Formel XII kann in der Weise hergestellt werden, daß man eine Vilsmeier-Reaktion (beispielsweise unter Verwendung von Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid) mit einem Indol der Formel:



worin  $R_{11}$  für eine niedere Alkylgruppe steht, durchführt und nachfolgend den Ester in die Amidgruppe  $-\text{CONR}_1\text{R}_2$  umwandelt, wodurch das 3-Formylindol der Formel XII, wie oben definiert, erhalten wird.

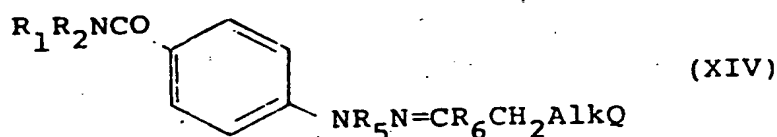
Das Azidoketon- oder Aminoacylindol-Ausgangsmaterial für die dritte Ausführungsform des Reduktionsverfahrens mit der allgemeinen Formel VIII kann aus einem entsprechenden Halogenacylindol der allgemeinen Formel VIII, worin Z für ein Halogenatom steht, durch Behandlung mit Natriumazid bzw. einem Amin der Formel  $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$  erhalten werden.

Das Halogenacylindol (VIII,  $\text{Z} = \text{Hal}$ ) kann durch Halogenierung (z.B. Bromierung unter Verwendung von N-Bromsuccinimid) des entsprechenden Acylindols (VIII,  $\text{Z} = \text{H}$ ) erhalten werden. Letzteres kann seinerseits aus einem Indol der allgemeinen Formel XI durch Behandlung mit beispielsweise einem Acylhalogenid der Formel  $\text{R}_9\text{CH}_2\text{COHal}$  erhalten werden.



2940687

Verbindungen der Formel I, bei denen Alk für eine Alkylkette mit 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen steht, können im allgemeinen nach der Fischer-Indolsynthese hergestellt werden, wobei ein Phenylhydrazon der allgemeinen Formel:

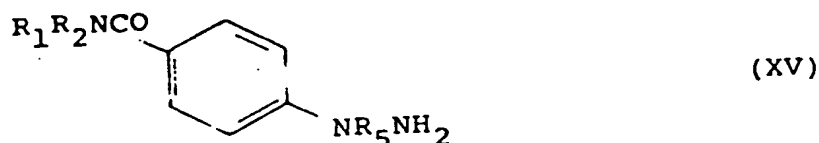


worin Q für die Gruppe  $\text{NR}_3\text{R}_4$  oder ein Halogenatom (z.B. ein Chloratom) steht, nach einer Vielzahl von Methoden cyclisiert wird.

Wenn Q für die Gruppe  $\text{NR}_3\text{R}_4$  steht, dann wird das Phenylhydrazon der Formel XIV in der Weise cyclisiert, daß man es in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie von Zinkchlorid, erhitzt.

Wenn Q ein Halogenatom ist, dann wird die Cyclisierung in der Weise bewirkt, daß man in einem wäßrigen Alkanol (z.B. Methanol) erhitzt, um ein Produkt der Formel I, bei dem beide Gruppen  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  Wasserstoff sind, zu erhalten.

Das Phenylhydrazon der Formel XIV, bei dem Q für  $\text{NR}_3\text{R}_4$  steht, kann in der Weise hergestellt werden, daß man ein Phenylhydrazin der Formel:



2940687

mit einem geeigneten Aldehyd oder Keton der Formel:



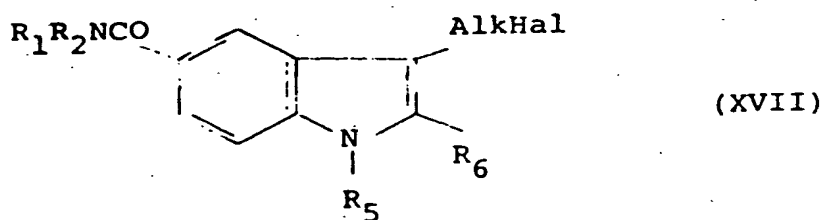
(oder einem Derivat davon, z.B. einem Acetal oder Ketal) in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. wäßriger Essigsäure) umgesetzt.

Das Phenylhydrazon der Formel XIV, bei dem Q für ein Halogenatom steht, kann in der Weise hergestellt werden, daß man ein substituiertes Phenylhydrazin der Formel XV mit einem Halogenketon  $R_6COCH_2AlkHal$  (wobei Hal z.B. Chlor ist) in einem Lösungsmittel (z.B. Äthanol) kondensiert.

Gemäß einer Modifizierung des obengenannten Verfahrens kann der 5-Substituent eine Gruppe sein, die in eine  $R_1R_2NCO$ -Gruppe umwandelbar ist, z.B. eine Cyanogruppe, wobei sich an die Cyclisierungsstufe eine Umwandlung des 5-Substituenten in die gewünschte  $R_1R_2NCO$ -Gruppe anschließt.

Bei der obigen Synthese wird, wenn Q für die Gruppe  $NR_3R_4$  steht und  $R_3$  und/oder  $R_4$  Wasserstoffatome sind, die Aminogruppe  $NR_3R_4$  vorzugsweise geschützt (z.B. als Phthalimid- oder N-Benzylderivat), wie es oben beschrieben wurde.

Eine weitere allgemeine Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sieht die Verdrängung der Halogenfunktion aus einem 3-Halogenalkylindol der Formel:



2940687

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und Alk die im Zusammenhang mit der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und die Halogenfunktion Hal beispielsweise Chlor ist, durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem Amin der Formel  $R_3R_4NH$  vor.

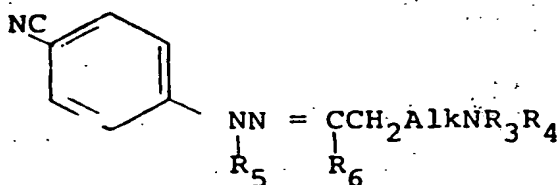
Das Halogenalkylindol-Ausgangsmaterial der allgemeinen Formel XVII kann in der Weise hergestellt werden, daß man ein substituiertes Phenylhydrazin der Formel XV mit einem Halogenketon  $R_6COCH_2AlkHal$  (wobei Hal z.B. Chlor ist) in einem Lösungsmittel (z.B. Äthanol) unter Erhitzen und in Gegenwart einer Säure (z.B. Salzsäure) kondensiert.

Wenn es gewünscht wird, eine erfindungsgemäße Verbindung als Salz zu isolieren, dann kann dies in der Weise erreicht werden, daß man die freie Base der allgemeinen Formel I mit einer äquivalenten Menge einer geeigneten Säure oder mit Kreatininsulfat in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. wäßrigem Aceton) behandelt.

Die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel II, bei denen die Gruppe Y beispielsweise eine Alkoxygruppe sein kann, die entsprechenden Carbonsäuren und die Nitrile der Formel III können im allgemeinen durch geeignete Anwendung von einem oder mehreren der oben beschriebenen Verfahren zur Einführung des Substituenten  $-AlkNR_3R_4$  entweder vor oder nach der Cyclisierung zur Bildung des Indolkerns hergestellt werden.

Somit kann beispielsweise ein Nitril der Formel III geeigneterweise nach der Fischer-Indolsynthese, wie oben beschrieben, hergestellt werden, indem man ein Hydrazone der allgemeinen Formel:

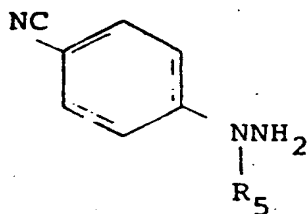
2940687



(XVIII)

mit einem Katalysator (z.B. Polyphosphorsäureester) in einem Lösungsmittel (z.B. Chlorbenzol) behandelt.

Hydrazone der Formel XVIII werden aus den entsprechenden Hydrazinen:

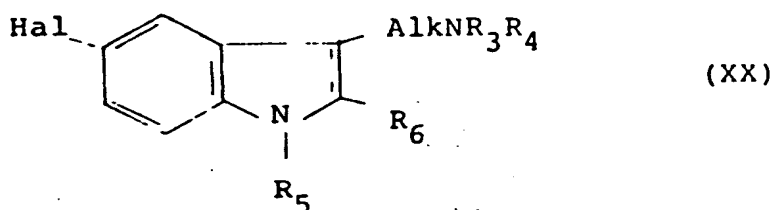


(XIX)

und einem Aldehyd oder Keton der Formel XVI, wie vorstehend definiert, oder einem Derivat davon, wie z.B. einem Acetal oder Ketal, nach der vorstehend beschriebenen allgemeinen Verfahrensweise hergestellt.

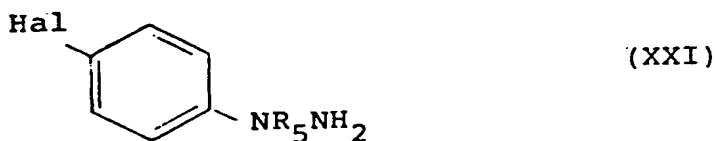
Bei einem weiteren Verfahren, das ein Nitril der Formel III liefert, wird ein Halogenindol der allgemeinen Formel XX mit Kupfer(I)-cyanid in einem Lösungsmittel, wie N-Methylpyrrolidin, bei erhöhter Temperatur (z.B. 200°C) behandelt.

2940687



In der obigen Formel XX sind  $\text{AlkNR}_3\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  wie im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel I definiert, und Hal steht für ein Halogenatom (z.B. Brom). Bei der Herstellung von Nitrilen der Formel III, bei denen  $\text{R}_3$  und/oder  $\text{R}_4$  für Wasserstoff stehen, ist es erforderlich, die Aminogruppe  $\text{NR}_3\text{R}_4$  (z.B. als Phthalimid- oder als N-Benzylderivat), wie vorstehend beschrieben, zu schützen.

Das Halogenindol (XX) kann aus einem halogensubstituierten Phenylhydrazin der allgemeinen Formel:



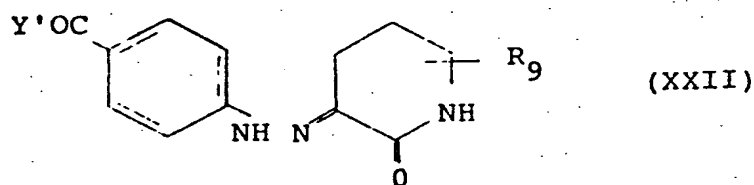
nach der Fischer-Indolsynthese, wie vorstehend beschrieben, hergestellt werden.

Gewünschtenfalls kann ein Nitril der Formel III zu einer Carbonsäure entsprechend der Formel II ( $\text{Y} = \text{OH}$ ) durch längeren Rückfluß in entweder Säure oder Alkali hydrolysiert oder in einen Ester der Formel II ( $\text{Y} = \text{Alkoxy}$ ) durch Behandlung mit einem geeigneten Alkanol (z.B. Methanol) und

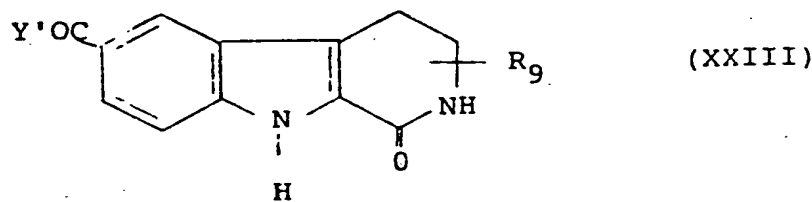
2940687

in Gegenwart einer Säure (z.B. von Chlorwasserstoffgas) umgewandelt werden.

Zusätzlich kann eine Carbonsäure entsprechend der allgemeinen Formel II ( $Y = OH$ ), bei der  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  die Bedeutung Wasserstoff haben und Alk für eine Kette mit 2 Kohlenstoffatomen steht, in geeigneter Weise durch Anwendung der Abramovitch-Synthese hergestellt werden, wobei ein substituiertes Benzoldiazoniumsalz mit einem 3-Carboxy-2-piperidon gekuppelt wird, wodurch ein Hydrazon der Formel:



worin  $R_9$  die vorstehende Bedeutung hat und  $Y'$  beispielsweise eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe sein kann, erhalten wird, welche Verbindung sodann zu einem 1,2,3,4-Tetrahydro-1-oxo- $\beta$ -carbolin der allgemeinen Formel:



cyclisiert wird.

2940687

Die Hydrolyse des Oxocarbols (XXIII) und die anschließende Decarboxylierung der resultierenden Indol-2-carbonsäure liefert das gewünschte 3-Aminoäthylindolderivat.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

### Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen

#### Tabletten

Diese können durch direkte Komprimierung oder durch Naßgranulierung hergestellt werden. Die direkte Komprimierungsmethode wird zwar bevorzugt, kann aber nicht in allen Fällen geeignet sein, da sie von dem Dosisgehalt und den physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs abhängt.

A.	Direkte Komprimierung	mg/Tablette
	Wirkstoff	10,0
	mikrokristalline Cellulose B.P.C.	89,5
	Magnesiumstearat	<u>0,5</u>
	Kompressionsgewicht	100,0

Der Wirkstoff wird durch ein Sieb mit 250  $\mu$ m gesiebt, mit den Bindemitteln vermischt und mit einer 6,0-mm-Presse gepreßt. Die Tabletten mit anderen Stärken können hergestellt werden, indem das Kompressionsgewicht verändert wird und angepaßte Pressen verwendet werden.

B.	Naßgranulierung	mg/Tablette
	Wirkstoff	10,0
	Lactose B.P.	74,5
	Stärke B.P.	10,0
	vorgelatinierte Maisstärke B.P.	5,0
	Magnesiumstearat B.P.	<u>0,5</u>
	Kompressionsgewicht	100,0

030.018/0689

2940687

Der Wirkstoff wird durch ein Sieb mit 250  $\mu$ m gesiebt und mit der Lactose, der Stärke und der vorgelatinierten Stärke vermengt. Das Mischpulver wird mit gereinigtem Wasser angefeuchtet und granuliert. Diese werden getrocknet, gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Die geschmiedeten Körner werden zu Tabletten, wie oben für die direkte Verpressung beschrieben, verpreßt.

Die Tabletten können mit geeigneten filmbildenden Materialien, z.B. Methylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, unter Verwendung von Standardtechniken filmbeschichtet werden. Alternativ können die Tabletten mit Zucker beschichtet werden.

#### Kapseln

	mg/Kapsel
Wirkstoff	10,0
*STA-RX 1500	89,5
Magnesiumstearat B.P.	<u>0,5</u>
Füllgewicht	100,0

\* Form einer direkt verpreßbaren Stärke von Colorcon Ltd., Orpington, Kent, England.

Der Wirkstoff wird durch ein Sieb mit 250  $\mu$ m gesiebt und sodann mit den anderen Bestandteilen vermengt. Das Gemisch wird in Hartgelatine kapseln Nr. 2 mit einer geeigneten Füllmaschine eingefüllt. Andere Dosen können hergestellt werden, indem man das Füllgewicht verändert und erforderlichenfalls die Kapselgröße anpaßt.



2940687

# Retard-Tabletten

	<u>mg/Tablette</u>
Wirkstoff	50,0
*Cutina H.R.	20,0
Lactose B.P.	128,0
Magnesiumstearat B.P.	<u>2,0</u>
Kompressionsgewicht	200,0

\* Cutina HR ist ein mikrofeines hydriertes Rizinusöl von Sipon Products Ltd., London.

Der Wirkstoff wird durch ein Sieb mit 250  $\mu$ m gesiebt und mit dem Cutina HR und der Lactose gemischt. Das Mischpulver wird mit technischem Methylsprit 74 O.P. befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Die geschmierten Körner werden mit einer 8,5-mm-Pressen verpreßt, wodurch Tabletten mit einer Härte von nicht weniger als 10 kp (Schleuniger-Tester) erhalten werden.

## Sirup

	<u>mg/5-ml-Dosis</u>
Wirkstoff	10
Saccharose B.P.	2750,00
Glycerin B.P.	500,00
Puffer	wie erforderlich
Aromatisierungsmittel	
Färbemittel	
Konservierungsmittel	
destilliertes Wasser	5,00 ml

2940687

Der Wirkstoff, der Puffer, das Aromatisierungsmittel, das Färbemittel und das Konservierungsmittel werden in einem Teil des Wassers aufgelöst und es wird Glycerin zugegeben. Der Rest des Wassers wird auf 80°C erhitzt und darin wird die Saccharose aufgelöst. Das Gemisch wird abgekühlt. Die zwei Lösungen werden kombiniert, auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der hergestellte Sirup wird durch Filtration geklärt.

Injizierbare Zubereitung für die intravenöse Verabreichung

	% Gew./Vol.
Wirkstoff	0,20
Wasser zur Injektion B.P. auf	100,00

Natriumchlorid kann zugegeben werden, um die Tonizität der Lösung einzustellen. Der pH-Wert kann mit verdünnter Säure oder verdünntem Alkali auf die maximale Stabilität eingestellt werden.

Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen mit geeigneter Größe eingefüllt, die durch Abschmelzen verschlossen werden. Die injizierbare Zubereitung wird sterilisiert, indem sie in einem Autoklaven unter Anwendung eines anwendbaren Zyklus erhitzt wird. Alternativ kann die Lösung durch Filtration sterilisiert und unter aseptischen Bedingungen in sterile Ampullen eingegeben werden. Die Lösung kann unter einer inerten Atmosphäre von Stickstoff abgepackt werden.

Herstellungsbeispiel 1

3-[2-[[ (Phenylmethoxy)-carbonyl ]-amino ]-äthyl ]-1H-indol-5-carbonsäure

2940687

Eine heftig gerührte Lösung von 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonsäure (50 g) in wäßriger Natriumhydroxidlösung (1M, 450 ml) wurde in einem Eisbad abgekühlt und mit Benzylchlorformiat (60 ml) und wäßriger Natriumhydroxidlösung (1M, 430 ml) gleichzeitig tropfenweise im Verlauf von 1 h versetzt, so daß der pH-Wert bei  $> 10$  gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei ca.  $5^{\circ}\text{C}$  1,25 h gerührt und sodann mit einem weiteren Teil der wäßrigen Natriumhydroxidlösung (1M, 130 ml) versetzt. Nach weiteren 2 h wurde das Reaktionsgemisch mit Äther (2 x 500 ml) extrahiert und die wäßrige Schicht wurde mit Natriumchlorid (200 g) behandelt, mit konzentrierter Salzsäure (80 ml) auf einen pH-Wert von 1 eingestellt und mit Äthylacetat (3 x 500 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit wäßriger Natriumchloridlösung (10%, 2 x 500 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und zur Trockene eingedampft, wodurch die genannte Verbindung als weißer Feststoff (61,8 g), Fp  $186,5$  bis  $188^{\circ}\text{C}$ , erhalten wurde.

Analyse:

theoretische Werte für  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ :

gefunden: C 67,4 H 5,4 N 8,1%  
C 67,5 H 5,3 N 8,3%.

## Herstellungsbeispiel 2

[2-[5-(Aminocarbonyl)-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester, Verbindung mit 2-Propanol (1 : 1)

Eine Lösung von 3-[2-[[ (Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carbonsäure (1,7 g) und Triäthylamin (2,0 ml) in Acetonitril (100 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von 2-Jod-1-methylpyridiniumjodid (3,5 g) in Acetonitril (100 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 90 min auf

2940687

50°C erwärmt. Durch das Reaktionsgemisch wurde Ammoniak 10 min lang hindurchperlen gelassen. Nach 30 min wurde die resultierende gelbe Lösung zur Trockene eingedampft und zwischen Äthylacetat (200 ml) und Natriumhydroxidlösung (1N, 100 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde mit verdünnter Schwefelsäure (2N, 3 x 100 ml), und Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und zur Trockene eingedampft, wodurch ein farbloser Schaum (1,7 g) erhalten wurde, der aus 2-Propanol kristallisiert wurde, wodurch das genannte Amid als weißer kristalliner Feststoff (1,2 g), Fp 134,5 bis 135,5°C, erhalten wurde.

Eine Analysenprobe wurde aus 2-Propanol umkristallisiert, Fp 135 bis 137°C.

Analyse: gefunden: C 66,4 H 6,7 N 10,7%  
theoretische Werte für  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ : C 66,5 H 6,8 N 10,6%.  
 $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ :

### Herstellungsbeispiel 3

#### 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-Äthyl]-1H-indol-5-carbonitril

##### 1) 4-[2-[4-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-butyliden]-hydrazino]-benzonitril

Eine Lösung von 4-[1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl]-butanal-diäthylacetal (13,7 g) in Äthanol (100 ml) wurde tropfenweise zu einer Suspension von 4-Cyanophenylhydrazinhydrochlorid (8 g) in wässriger Essigsäure (50%) bei 80°C gegeben. Nach 1 h wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand wurde mit Wasser (200 ml) verrührt. Das feste

2940687

Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, (13,4 g), Fp 129 bis 132°C. Die Kristallisation aus Äthanol ergab eine Probe mit einem Fp von 132 bis 134°C.

Analyse gefunden: C 68,5 H 5,0 N 16,3%  
theoretische Werte für  $C_{19}H_{18}N_4O_2$ : C 68,5 H 4,8 N 16,75%.

1) 2) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril, Verbindung mit Wasser (4 : 1)

Das rohe 4-[2-[4-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-butyliden]-hydrazin]benzonitril (8 g) wurde zu Polyphosphorsäureäthylester (40 g) in Chloroform (200 ml) gegeben und das resultierende Gemisch wurde 16 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Chloroform wurde abgedampft und der ölige Rückstand wurde zwischen wäßriger 2N-Natriumcarbonatlösung (150 ml) und Äthylacetat (150 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Schicht wurde mit Äthylacetat (2 x 30 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte wurden gewaschen ( $H_2O$ ), getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft. Beim Verrühren des Rückstands mit Äthanol wurde ein gelbes Pulver (2,1 g) erhalten, das abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde eingedampft und das zurückbleibende orange Öl wurde auf Kieselsäure (Merck, 250  $\mu m$ ) chromatographiert. Die Elution mit Leichtpetroleum (Kp 40 bis 60°C)-Äthylacetat (1 : 1) lieferte die genannte Verbindung als hellgelben Feststoff (3,6 g), Fp 223 bis 225°C.

Analyse: gefunden: C 71,65 H 4,3 N 12,8%  
theoretische Werte für  $C_{19}H_{13}N_3O_2 \cdot 0,25H_2O$ : C 71,35 H 4,25 N 13,1%.

2940687

Herstellungsbeispiel 4

3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril

1) 2-[2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-äthyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

4-[1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl]-butanaldiäthylacetal (11,6 g) wurde unter heftigem Rühren zu einer Lösung von 4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid (9,0 g) in 50%iger wäßriger Essigsäure (370 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 4 h am Dampfbad erhitzt und, während es noch heiß war, mit Wasser auf 1 l verdünnt. Das Gemisch wurde abgekühlt und ein orange-gelber Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde in Äthanol (250 ml) 1 h lang gekocht und der zurückbleibende Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch die genannte Verbindung als gelber Feststoff (9,5 g), Fp 206 bis 209°C, erhalten wurde. Die Kristallisation eines Teils dieses Feststoffs (0,5 g) aus Äthanol (25 ml) lieferte eine Probe (0,25 g), Fp 208 bis 212°C.

Analyse: gefunden: C 58,5 H 3,75 N 7,6%  
theoretische Werte für  $C_{18}H_{13}BrN_2O_2$ : C 58,55 H 3,55 N 7,6%.

2) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril

Ein Gemisch aus 2-[2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-äthyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (4,0 g), Kupfer(I)-cyanid (1,1 g) und N-Methyl-2-pyrrolidinon (10 ml) wurde 1 h am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis (30 g) gegossen und mit konzentriertem Ammoniak (15 ml) versetzt. Die Sus-

2940687

pension wurde 0,75 h gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und aus wäßrigem Aceton kristallisiert, wodurch die genannte Verbindung (2,7 g) als rehbrauner Feststoff, Fp 217 bis 221°C, erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure/Äther,  $R_f$  0,44.

#### Herstellungsbeispiel 5

2-[5-[[[(Diphenylamino)-carbonyl]-oxy]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester

Eine Lösung von 1-[(Diphenylamino)-carbonyl]-pyridiniumchlorid (1,1 g) in Wasser (10 ml) wurde rasch zu einer gerührten Lösung von 3-[2-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carbonsäure (1 g) und Triäthylamin (0,6 ml) in Wasser (15 ml) gegeben. Nach 0,5 h wurde ein amorpher gelber Feststoff (1,7 g) abfiltriert. Eine Probe (0,5 g) wurde aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Cyclohexan kristallisiert, wodurch die genannte Verbindung (0,3 g) als cremefarbener kristalliner Feststoff, Fp 137 bis 138,5°C, erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 72,0 H 5,1 N 7,75%  
theoretische Werte für  $C_{32}H_{27}N_3O_5$ : C 72,05 H 5,1 N 8,0%.

#### Herstellungsbeispiel 6

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonsäure, Methylester, Hydrochlorid

Thionylchlorid (25 ml) wurde zu Analar-Methanol (84 ml) bei 0°C über einen Zeitraum von 1 h unter Stickstoff gegeben. 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonsäure-hydrochlorid (2,5 g)

2940687

in Analar-Methanol (35 ml) wurde bei 0°C zugegeben und das Gemisch wurde 2,5 h am Rückfluß unter Stickstoff erhitzt. Es wurde auf ca. 45°C abgekühlt und mit trockenem Diäthyläther (200 ml) versetzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und über Nacht bei 0°C stehen gelassen, wodurch die genannte Verbindung (1,9 g) in Form von weißen Mikrokristallen, Fp 265,5 bis 267°C, erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure/Äthylacetat:2-Propanol:Wasser:Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2), R<sub>f</sub> 0,46.

Analyse:	gefunden: C 56,8 H 5,9 N 11,0%
theoretische Werte für	
C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O.HCl:	C 56,6 H 5,9 N 11,0%.

#### Herstellungsbeispiel 7

Amberlite-Harz (IRA 400 OH<sup>-</sup>)

Amberlite-Harz (IRA 400 Cl<sup>-</sup>) (20 g) wurde bei Raumtemperatur 1 h lang in wäßriger Natriumhydroxidlösung (2N, 150 ml) gerührt und sodann über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wurde filtriert und das Harz wurde mit Wasser (50 ml) gewaschen. Das Harz wurde bei einigen der folgenden Beispiele verwendet.

#### Herstellungsbeispiel 8

3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid

1) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonsäure, 4-Nitrophenylester

Polyphosphorsäureäthylester (40 ml) und 4-Nitrophenyl (6,3 g)



2940687

wurden zu einer Lösung von 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonsäure (15 g) in Dimethylformamid (70 ml) gegeben und das Gemisch wurde 24 h bei 80°C gerührt. Mehr Polyphosphorsäureäthylester (20 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch wurde bei 80°C 3 h lang gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt, in Eis und Wasser (900 ml) gegossen und 1 h unter Eiskühlen gerührt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert und mit siedendem Äthanol (1500 ml) und heißem Wasser (600 ml) gewaschen, wodurch die genannte Verbindung (12,5 g) in Form von hellgelben Kristallen, Fp 248 bis 251°C, erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat:2-Propanol:Wasser:Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,9.

2) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid

Ammoniak (0,88, 0,2 ml) wurde zu einer Lösung von 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonsäure, 4-Nitrophenylester (0,3 g) in warmem (50°C) Dimethylformamid (3 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 4 h bei 50°C gerührt, in Wasser (40 ml) gegossen und weitere 0,5 h gerührt. Der Niederschlag (0,21 g) wurde gesammelt und aus Äthanol kristallisiert, wodurch die genannte Verbindung (0,12 g) als grauweißer Feststoff, Fp 254 bis 256°C, erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat:2-Propanol:Wasser:Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,75.

Beispiel 1

1a) [2-[5-[[[(Phenylmethyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester, Viertelhydrat

2940687

Triäthylamin (3,6 ml) wurde zu einem gerührten Gemisch von 2-Chlor-1-methylpyridiniumjodid (4,5 g) und 3-[2-[[ (Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carbonsäure (3,0 g) in trockenem Acetonitril (200 ml) gegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde Benzylamin (3,9 ml) zugegeben und es wurde weitere 24 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand wurde zwischen Äthylacetat (200 ml) und Natriumhydroxidlösung (1N, 250 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Phase wurde weiter mit Äthylacetat (2 x 100 ml) extrahiert und die kombinierten Extrakte wurden mit Natriumhydroxidlösung (1N, 100 ml), Schwefelsäure (1N, 2 x 150 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum eingedampft, wodurch ein dunkles Öl (3,7 g) erhalten wurde, das nach der Behandlung mit einem Gemisch aus Methanol und Äthylacetat die genannte Verbindung als grauweißen Feststoff (1,2 g), Fp 129 bis 130,5°C, ergab.

Analyse:	gefunden: C 72,2 H 5,8 N 9,6%
theoretische Werte für $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ :	C 72,3 H 5,9 N 9,7%.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise aus 3-[2-[[ (Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carbonsäure (A) und dem entsprechenden Amin hergestellt:

1b) 2-Propylamin (2 ml) und A (1,0 g) lieferten [2-[5-[[ (1-Methyläthyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (0,45 g), Fp 136 bis 137°C (aus Äthylacetat).

Analyse:	gefunden: C 69,1 H 6,7 N 11,1%
theoretische Werte für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ :	C 69,6 H 6,6 N 11,1%.

2940687

1c) Morpholin (3 ml) und A (2,5 g) lieferten [2-[5-[(4-Morpholinyl)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1,7 g) als leicht-braunen Schaum. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : Cyclohexan 1 : 1,  $R_f$  0,36.

1d) Anilin (5,4 ml) und A (10,0 g) lieferten [2-[5-[(Phenylamino)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1,3 g), Fp 136,5 bis 137,5°C, aus Äthylacetat : Petroläther (Kp 40 bis 60°C) nach Reinigung auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 400 g), wobei mit Chloroform, das 5% Methanol enthielt, eluiert wurde.

Analyse: gefunden: C 72,1 H 5,4 N 9,7%  
theoretische Werte für  $C_{25}H_{23}N_3O_3$ : C 72,6 H 5,6 N 10,2%.

1e) Cyclopentylamin (1,2 ml) und A (2,0 g) lieferten [2-[5-[(Cyclopentylamino)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester, Hemihydrat (1,2 g), Fp 165 bis 167°C.

Analyse: gefunden: C 70,4 H 6,6 N 10,3%  
theoretische Werte für  $C_{24}H_{27}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$ : C 70,3 H 6,8 N 10,25%.

1f) 2-Methoxyäthylamin (0,8 ml) und A (3,0 g) lieferten [2-[5-[[2-Methoxyäthyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (2,3 g) als gelbes Öl nach chromatographischer Reinigung auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 60 g), wobei mit Äthylacetat eluiert wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat,  $R_f$  0,25.

2a) 3-(2-Aminoäthyl)-N-(phenylmethyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (1 : 1 : 1)

2940687

Eine Lösung von [2-[5-[[[(Phenylmethyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester, Viertelhydrat (0,8 g) in Äthanol (40 ml) wurde bei Raumtemperatur und -druck über Palladiumoxid auf Holzkohle (10%, 400 mg, vorreduziert) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhörte. Das Gemisch wurde durch ein Hyflo- (Diatomeenerde-) Kissen filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wodurch ein dunkelgelbes Öl (0,8 g) erhalten wurde. Ein Teil (0,6 g) des Öls wurde in heißem Äthanol (10 ml) aufgelöst und es wurde eine Lösung von Kreatininsulfat in Wasser (2M, 1 : 1, 1,5 ml) zugegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und aus wässrigem Äthanol kristallisiert, wodurch die genannte Verbindung (0,21 g) als weißer Feststoff, Fp 206 bis 208°C, erhalten wurde.

Analyse:	gefunden:	C 50,2	H 5,5	N 16,2%
theoretische Werte für				
$C_{18}H_{19}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ :		C 50,6	H 5,7	N 16,1%.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise durch Hydrierung der angegebenen Zwischenprodukte und anschließende Bildung des entsprechenden Salzes hergestellt:

2b) [2-[5-[[[(1-Methyläthyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (0,4 g) lieferte 3-(2-Aminoäthyl)-N-(1-methyläthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Maleat (0,25 g) als weißen kristallinen Feststoff, Fp 174 bis 175°C (aus Methanol/Äthylacetat).

Analyse:	gefunden:	C 59,8	H 6,4	N 11,6%
theoretische Werte für				
$C_{14}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ :		C 59,8	H 6,4	N 11,6%.

2940687

2c) [2-[5-[(4-Morpholinyl)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1,5 g) lieferte 4-[[3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-yl]-carbonyl]-morpholin, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (1 : 1 : 1 : 1 (0,65 g) als weißen kristallinen Feststoff, Fp 178 bis 181°C (aus wäbrigem Äthanol).

Analyse: gefunden: C 45,7 H 5,7 N 16,4%  
theoretische Werte für  
 $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_6H_5N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ : C 45,4 H 6,0 N 16,7%.

2d) [2-[5-[(Phenylamino)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1,06 g) lieferte 3-(2-Aminoäthyl)-N-phenyl-1H-indol-5-carboxamid, Hydrochlorid (0,23 g) als weißen kristallinen Feststoff, Fp 261,5 bis 263°C (aus Methanol/Äthylacetat).

Analyse: gefunden: C 64,6 H 5,8 N 13,0%  
theoretische Werte für  
 $C_{17}H_{17}N_3O \cdot HCl$ : C 64,7 H 5,4 N 13,3%.

2e) [2-[5-[(Cyclopentylamino)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (0,9 g) lieferte 3-(2-Aminoäthyl)-N-cyclopentyl-1H-indol-5-carboxamid, Viertelhydrat als grauweißen Feststoff (0,6 g), Fp 222 bis 223°C (Zers.).

Analyse: gefunden: C 69,4 H 8,0 N 15,2%  
theoretische Werte für  
 $C_{16}H_{21}N_3O \cdot 1/4H_2O$ : C 69,7 H 7,7 N 14,7%.

2f) [2-[5-[[2-Methoxyäthyl]-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (2,0 g) lieferte 3-(2-Aminoäthyl)-N-(2-methoxyäthyl)-1H-indol-5-carbox-

2940687

amid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (1 : 1 : 1 : 2) (0,8 g) als weißen kristallinen Feststoff, Fp 193 bis 195°C (aus wäbrigem Äthanol).

Analyse: gefunden: C 42,7 H 6,1 N 16,7%  
theoretische Werte für  
 $C_{14}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ : C 42,5 H 6,3 N 16,5%.

### Beispiel 2

#### 3-(2-Aminoäthyl)-N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-5-carboxamid, Hydrat

- 1) [2-[5-[[[(4-Methoxyphenyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester

Ein Gemisch aus [2-[5-[[[(Diphenylamino)-carbonyl]-oxy]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (2,5 g) und 4-Methoxyanilin (3,0 g) wurde auf 100°C 0,25 h lang erhitzt und die resultierende Flüssigkeit wurde zwischen Salzsäure (1N, 100 ml) und Äthylacetat (100 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Salzsäure (1N, 100 ml), Natriumbicarbonatlösung (8%, 2 x 100 ml) und Kochsalzlösung (2 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum eingedampft, wodurch ein roter Feststoff (2,6 g) erhalten wurde. Der Feststoff wurde mit Äther (150 ml) verrührt, wodurch ein hellroter Feststoff (1,6 g) erhalten wurde, der durch Chromatographie auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 40 g) gereinigt wurde, wobei mit Chloroform/Methanol (99 : 1) eluiert wurde. Hierdurch wurde die genannte Verbindung als grauweißer Feststoff (1,28 g) erhalten. T.L.C. Kieselsäure, Chloroform : Methanol (39 : 1),  $R_f$  0,25.

2940687

Analyse: gefunden: C 70,6 H 5,7 N 9,5%  
theoretische Werte für  $C_{26}H_{25}N_3O_4$ : C 70,4 H 5,7 N 9,5%.

2) 3-(2-Aminoäthyl)-N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-5-carboxamid, Hydrat

Nach der Methode des Beispiels 1 (2) wurde ein [2-[5-[[4-Methoxyphenyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (0,725 g) hydriert, wodurch ein oranges Öl erhalten wurde, das beim Stehenlassen kristallisierte. Das Verrühren mit trockenem Äther lieferte das genannte Amid als grauweißen kristallinen Feststoff (0,25 g), Fp 163 bis 166°C (Zers.).

Analyse: gefunden: C 66,5 H 6,0 N 12,5%  
theoretische Werte für  $C_{18}H_{19}N_3O_2 \cdot H_2O$ : C 66,0 H 6,5 N 12,8%.

Beispiel 3

3-(2-Aminoäthyl)-N-(2,2,2-trifluoräthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (2 : 2 : 2 : 3)

1) [2-[5-[[2,2,2-Trifluoräthyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester

Ein Gemisch aus [2-[5-[[[(Diphenylamino)-carbonyl]-oxy]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (0,5 g) und 2,2,2-Trifluoräthylamin (0,4 ml) wurde auf 100°C 10 min lang in einem Autoklaven erhitzt. Das Gemisch wurde in einem Eisbad gekühlt und mit Cyclohexan (70 ml) verrührt, wodurch ein cremefarbener Feststoff (0,3 g)

2940687

erhalten wurde, der aus Äthylacetat und Cyclohexan kristallisiert wurde, wodurch die genannte Verbindung als grauweißer kristalliner Feststoff (0,2 g), Fp 138 bis 140°C, erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 59,6 H 4,7 N 9,7%  
theoretische Werte für  $C_{21}H_{20}F_3N_3O_3$ : C 60,1 H 4,8 N 10,0%.

2) 3-(2-Aminoäthyl)-N-(2,2,2-trifluoräthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (2 : 2 : 2 : 3)

Nach der Methode des Beispiels 1 (2) wurde ein [2-[5-[(2,2,2-Trifluoräthyl)-amino]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (0,5 g) hydriert und das Produkt wurde in das Kreatininsulfatsalz umgewandelt, wodurch die genannte Verbindung (0,5 g) als weißer kristalliner Feststoff, Fp 234 bis 237°C (Zers.), (aus wäbrigem Äthanol) erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 38,7 H 4,9 N 15,9%  
theoretische Werte für  
 $C_{13}H_{14}F_3N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$ : C 39,0 H 5,0 N 16,05%.

Beispiel 4

3-(2-Aminoäthyl)-N-(prop-2-enyl)-1H-indol-5-carboxamid, Hydrobromid, Hemihydrat

1) [2-[5-[(Prop-2-enylamino)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester, Viertelhydrat



2940687

Ein Gemisch aus [2-[5-[[[(Diphenylamino)-carbonyl]-oxy]-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1,0 g) und Allylamin (1 ml) wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Allylamin wurde durch Eindampfen bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Dichlormethan (10 ml) verrührt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet, wodurch die genannte Verbindung (0,25 g) als weißer Feststoff, Fp 136 bis 137°C, erhalten wurde.

Analyse:	gefunden:	C 68,95	H 5,7	N 11,0%
theoretische Werte für				
$C_{22}H_{23}N_3O_3 \cdot 0,25H_2O$ :		C 69,2	H 6,1	N 11,0%.

2) 3-(2-Aminoäthyl)-N-(prop-2-enyl)-1H-indol-5-carboxamid, Hydrobromid, Hemihydrat

[2-[5-[(Prop-2-enylamino)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester, Viertelhydrat (0,5 g) wurde mit Bromwasserstoff in Eisessig (45%, 3 ml) bei Raumtemperatur unter Rühren 0,33 h lang behandelt und mit Diäthyläther (25 ml) verdünnt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert, mit Äther (3 x 5 ml) gewaschen und aus einem Gemisch aus Äthanol und Cyclohexan umkristallisiert, wodurch die genannte Verbindung (0,25 g) als weißer kristalliner Feststoff, Fp 224 bis 227°C, erhalten wurde.

Analyse:	gefunden:	C 50,55	H 5,4	N 12,4%
theoretische Werte für				
$C_{14}H_{17}N_3O \cdot HBr \cdot 1/2H_2O$ :		C 50,5	H 5,75	N 12,6%.

Beispiel 5

3-(2-Aminoäthyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (2 : 2 : 2 : 3)

2940687

- 1) [2-[5-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-  
carbaminsäure, Phenylmethylester, Hydrat

Eine gerührte Lösung von 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonsäure-hydrochlorid (2,6 g) in trockenem Dimethylformamid (700 ml) wurde mit Triäthylamin (5,0 g) und danach mit Benzylchlorformiat (17,0 g) behandelt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde Dimethylamin in Äthanol (30%, 50 ml) zugesetzt und die gelbe Lösung wurde bei Raumtemperatur 18 h lang gehalten, bevor sie zu einem kleinen Volumen (ungefähr 100 ml) eingedampft wurde. Das Gemisch wurde in Wasser (1 l) gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat (5 x 200 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser (5 x 100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und zur Trockene eingedampft, wodurch ein gelbes Öl erhalten wurde, das auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 100 g) gereinigt wurde. Es wurde mit Äthylacetat/Cyclohexan (1 : 1) eluiert, wodurch das genannte Amid (1,1 g) als hellgelber Schaum erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat,  $R_f$  0,35.

Analyse:	gefunden: C 66,0 H 6,3 N 10,7%
theoretische Werte für	
$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :	C 65,8 H 6,6 N 11,0%.

- 2) 3-(2-Aminoäthyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-carboxamid,  
Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser  
(2 : 2 : 2 : 3)

Nach der Methode des Beispiels 1 (2) wurde ein [2-[5-[(Dimethylamino)-carbonyl]-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester, Hydrat (1,0 g) hydriert und das Produkt wurde in das Kreatininsulfatsalz umgewandelt, wodurch die

2940687

genannte Verbindung (1,0 g) als weißer kristalliner Feststoff, Fp 192 bis 194°C, erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 43,5 H 6,0 N 18,2%  
theoretische Werte für  
 $C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$ : C 43,5 H 6,1 N 17,9%.

### Beispiel 6

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (1 : 1 : 1 : 2)

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonsäure, Methylester, Hydrochlorid (1,0 g) in Ammoniak (0,88 d, 50 ml) wurde 48 h auf 50°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und das resultierende rohe Öl wurde durch Chromatographie auf Kieselgel (Hopkins & Williams MFC, 50 g) gereinigt. Die Elution mit Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 10 : 8 : 2) lieferte das Amid (0,86 g) als farbloses Öl, das sodann in wäßrigem Aceton in sein Kreatininsulfatsalz umgewandelt wurde, wodurch die genannte Verbindung (0,7 g) in Form von farblosen Mikrokristallen, Fp 215 bis 225°C (Zers.), erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 40,9 H 6,0 N 19,1%  
theoretische Werte für  
 $C_{11}H_{13}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ : C 40,9 H 5,7 N 19,1%.

### Beispiel 7

3-(2-Aminomethyl)-N-methyl-1H-indol-5-carboxamid, Hydrochlorid

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonsäure, Methylester, Hydrochlorid (2 g) wurde in wäßriger Methyaminlösung (40%, 100 ml)

2940687

aufgelöst und bei 50 bis 60°C unter Stickstoff 4,5 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockene im Vakuum eingedampft und der resultierende weiße Feststoff (2,2 g) wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselgel (40 g) gereinigt. Die Elution mit Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2) lieferte das Amid als hellbraunes Öl (1,2 g), das mit ätherischem Chlorwasserstoff in das Hydrochloridsalz umgewandelt wurde, wodurch die genannte Verbindung (1,15 g) als weiße Mikrokristalle, Fp 182 bis 185°C, erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,44.

#### Beispiel 8

3-(2-Aminoäthyl)-N-(hydroxyäthyl)-1H-indol-5-carboxamid,  
Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser  
(2 : 2 : 2 : 5)

Nach der Methode des Beispiels 6 wurde 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonsäure, Methylester, Hydrochlorid (0,6 g) mit Äthanolamin (10 ml) 24 h lang auf 75°C erhitzt. Das Produkt wurde in wäbrigem Aceton in sein Kreatininsulfatsalz umgewandelt, wodurch die genannte Verbindung (0,55 g) in Form von farblosen Mikrokristallen, Fp 227 bis 230°C (Schaum), erhalten wurde. Das Produkt erweichte bei 173°C.

Analyse: gefunden: C 40,7 H 6,0 N 17,2%  
theoretische Werte für  
 $C_{13}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 2,5H_2O$ : C 40,6 H 6,2 N 16,7%.

#### Beispiel 9

1a) 3-[[Methyl-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-1H-indol-  
5-carbonitril

3

Analyse:	gefunden:	C 74,9	H 5,6	N 13,6%
theoretische Werte für $C_{19}H_{17}N_3O$ :		C 75,2	H 5,6	N 13,85%.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise aus 3-(Bromacetyl)-1H-indol-5-carbonitril (A) und dem entsprechenden Amin hergestellt:

1b) Di-n-propylamin (8 ml) und A (5 g) lieferten 3-[(Di-propylamino)-acetyl]-1H-indol-5-carbonitril (5 g) als gelben Feststoff. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : Methanol (19 : 1),  $R_f$  0,17.

1c) Piperazin (1,0 g) und A (3,0 g) lieferten 3-[1-Piperazinyl]-acetyl]-1H-indol-5-carbonitril (1,85 g), Fp 241 bis 273°C (Zers.). T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2), R<sub>f</sub> 0,38.

1d) 2,2,2-Trifluoräthylamin (3,0 ml), A (1,0 g) und Butanon (30 ml) lieferten bei 3,75-stündiger Behandlung bei 100°C in einem Autoklaven 3-[(2,2,2-Trifluoräthylamino)-acetyl]-1H-indol-5-carbonitril, Hydrobromid, Hemihydrat (1,22 g), Fp 248 bis 253°C (Zers.).

2940687

Analyse:

gefunden: C 42,2 H 3,2 N 11,1%

theoretische Werte für  
 $C_{13}H_{10}F_3N_3O \cdot HBr \cdot 0,5H_2O$ :

C 42,1 H 3,3 N 11,3%.

2a) 3-[2-[Methyl-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril

Ein Gemisch aus 3-[[Methyl-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-1H-indol-5-carbonitril (4,5 g) und Natriumborhydrid (10,0 g) in 1-Propanol (200 ml) wurde 2 h am Rückfluß unter Stickstoff erhitzt. Die resultierende weiße Paste wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und sodann mit einem Gemisch aus Äthylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) behandelt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Äthylacetat (2 x 200 ml) extrahiert. Die kombinierten Äthylacetatlösungen wurden sodann mit 2N-Salzsäure (3 x 250 ml) extrahiert. Die Säureextrakte wurden mit 2N-Natriumhydroxidlösung unter Kühlen im Eisbad auf einen pH-Wert von 14 alkalisch gemacht und sodann mit Äthylacetat (3 x 200 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ), filtriert und im Vakuum eingedampft, wodurch ein Öl (2,7 g) erhalten wurde. Das Eindampfen der Äthylacetatlösung, die mit wäßriger Säure extrahiert worden war, lieferte eine weitere Menge von unreinem Material (2,1 g). Die Chromatographie der kombinierten Produkte auf Kieselgel (250  $\mu m$ , 200 g) mit einem Gemisch aus Äthylacetat und 2-Propanol (10 : 1) als Eluierungsmittel lieferte die genannte Verbindung (2,0 g) als gelben kristallinen Feststoff, Fp 77 bis 81,5°C.

Analyse:

gefunden: C 78,6 H 6,7 N 14,4%

theoretische Werte für  $C_{19}H_{19}N_3$ :

C 78,9 H 6,6 N 14,5%.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise durch Reduktion der Zwischenprodukte 1b) bis d) mit Natriumborhydrid erhalten:

2940687

2b) 3-[(Dipropylamino)-acetyl]-1H-indol-5-carbonitril (4,5 g) und Natriumborhydrid (11 g) lieferten 3-[2-(Dipropylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril, Hydrochlorid, Hemihydrat (1,07 g), Fp 204 bis 205°C.

Analyse:	gefunden:	C 65,0	H 8,2	N 13,3%
theoretische Werte für				
$C_{17}H_{23}N_3 \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ :		C 64,95	H 8,0	N 13,4%.

2c) 3-[(1-Piperazinyll)-acetyl]-1H-indol-5-carbonitril (1,85 g) und Natriumborhydrid (2,85 g) lieferten 3-[2-(1-Piperazinyll)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (1,1 g) als braunes Öl. Ein Teil dieses Materials wurde in sein Maleatsalz (97 mg) als farbloser kristalliner Feststoff, Fp 95 bis 97°C, umgewandelt.

Analyse:	gefunden:	C 52,8	H 5,4	N 10,4%
theoretische Werte für				
$C_{15}H_{18}N_4 \cdot 2C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$ :		C 52,85	H 5,8	N 10,7%.

2d) 3-[(2,2,2-Trifluoräthylamino)-acetyl]-1H-indol-5-carbonitril (0,85 g) (erhalten aus dem Hydrobromid) (1,19 g) und Natriumborhydrid (2,1 g) lieferten 3-[2-(2,2,2-Trifluoräthylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (0,64 g), Fp 102 bis 104°C. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat,  $R_f$  0,48.

3a) 3-[2-[Methyl-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure, Aceton, Äthanol und Wasser (20 : 20 : 20 : 12 : 1)

Ein Gemisch aus 3-[2-(Methyl-(phenylmethyl)-amino)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (2,5 g), Amberlite-Harz (Herstellungsbeispiel 7, 20 g) und Wasser (50 ml) wurde 10 h lang am

2940687

Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde filtriert und das Harz wurde gründlich mit heißem Äthanol (200 ml) gewaschen. Die kombinierten Lösungen wurden eingedampft, wodurch ein Öl (1,35 g) erhalten wurde, das sich im Vakuum verfestigte.

Analyse: gefunden: C 74,55 H 7,2 N 13,25%  
theoretische Werte für  $C_{19}H_{21}N_3O$ : C 74,25 H 6,9 N 13,65%.

T.L.C. Kieselsäure, Äthanol,  $R_f$  0,65.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise durch Hydrolyse der Zwischenprodukte (2b) bis d) mit Amberlite-Harz (Herstellungsbeispiel 7) und anschließende Bildung des entsprechenden Salzes hergestellt.

3b) 3-[2-(Dipropylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (2,3 g) und Amberlite-Harz (60 g) lieferten ein gummiartiges Öl (1,05 g), das aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Äther kristallisierte, wodurch 3-[2-(Dipropylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Viertelhydrat (0,288 g) als farbloser kristalliner Feststoff, Fp 157 bis 158°C, erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 69,8 H 8,65 N 14,35%  
theoretische Werte für  $C_{17}H_{25}N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$ : C 69,95 H 8,8 N 14,4%.

3c) 3-[2-(1-Piperazinyll)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (0,4 g) und Amberlite-Harz (4 g) lieferten 3-[2-(1-Piperazinyll)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Dimaleat, Hemihydrat (0,09 g) als braunen kristallinen Feststoff, Fp 151 bis 154°C (Zers.). T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 18 : 8 : 2),  $R_f$  0,3.



2940687

3d) Eine gerührte Suspension von 3-[2-(2,2,2-Trifluoräthylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (0,599 g) und Amberlite-Harz (10 g) in Wasser (50 ml) wurde 18,5 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde heiß filtriert und das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft. Der resultierende weiße Feststoff wurde in heißem Methanol (4 x 50 ml) extrahiert, das eingedampft wurde, wodurch das Amid als hellgelbes Öl (0,19 g) erhalten wurde. Dieses wurde in Äthylacetat (25 ml) aufgelöst, mit trockenem Äther (25 ml) verdünnt und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch 3-[2-(2,2,2-Trifluoräthylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Hydrochlorid, 1,25-Hydrat als amorpher grauweißer Feststoff (0,15 g), Fp 225 bis 229°C (Zers.), erhalten wurde.

Analyse:	gefunden:	C 45,25	H 4,7	N 11,8%
theoretische Werte für				
$C_{13}H_{14}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 1,25H_2O$ :		C 45,35	H 5,1	N 12,2%.

3e) 3-[2-(4-Morpholinyl)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid

Ein gerührtes Gemisch aus 3-[2-(4-Morpholinyl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (1,0 g), Amberlite-Harz (10 g) und Wasser (30 ml) wurde 4 h lang am Rückfluß unter Stickstoff erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Harz wurde mit heißem Wasser (50 ml) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, wodurch die genannte Verbindung (0,3 g) als farbloser Feststoff, Fp 205 bis 206,5°C, erhalten wurde.

Analyse:	gefunden:	C 65,9	H 7,1	N 15,4%
theoretische Werte für $C_{19}H_{19}N_3O_2$ :		C 65,9	H 7,1	N 15,4%.

2940687

- 3f) 3-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure, Wasser,  
Äthanol und Aceton (1 : 1 : 1 : 2 : 0,25 : 0,18)

Ein Gemisch aus 3-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (0,7 g), Wasser (30 ml) und Amberlite-Harz (20 g) wurde 18 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Harz wurde filtriert und das Filtrat wurde eingedampft, wodurch ein Öl erhalten wurde, das in einem Gemisch aus Methanol und Äthylacetat (1 : 2, 15 ml) aufgelöst wurde. Das Gemisch wurde filtriert und eingedampft, wodurch ein gelbes Öl (0,22 g) erhalten wurde. Das Harz wurde kontinuierlich mit Äthanol (150 ml) 2 h lang extrahiert und der Extrakt wurde eingedampft, wodurch weitere 0,1 g Rohprodukt erhalten wurden.

Die Säulenchromatographie auf Kieselgel (250 µm bis 125 µm, 15 g) unter Verwendung von Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : 0,88 Ammoniak (25 : 15 : 4 : 1) als Elutionsmittel lieferte ein gelbes Öl (0,17 g). Die Umwandlung des Öls in sein Kreatininsulfatsalz lieferte die genannte Verbindung (0,27 g) als farblosen kristallinen Feststoff, Fp 115 bis 120°C (Zers.). T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2), R<sub>f</sub> 0,5.

#### Beispiel 10

- a) 3-[2-(1-Methyl-2-phenyläthyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid

Ein Gemisch aus [2-[5-(Aminocarbonyl)-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1 g), Phenylacetone (2 ml) und Palladium auf Kohlenstoff (10%, 0,2 g) in Äthanol (50 ml)

2940687

wurde 18 h lang unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft. Das Verrühren des Rückstands mit Äther lieferte die genannte Verbindung als weißen mikrokristallinen Feststoff (0,45 g), Fp 150 bis 152°C.

Analyse: gefunden: C 74,5 H 7,15 N 12,75%  
theoretische Werte für  $C_{20}H_{23}N_3O$ : C 74,75 H 7,15 N 13,1%.

b) 3-[2-[1-Methyl-4-phenylbutyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid wurde in ähnlicher Weise, wie im Beispiel 10a beschrieben, aus [2-[[5-(Aminocarbonyl)-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1,0 g), Palladium auf Holzkohle (10%, 0,5 g) und 5-Phenylpentan-2-on (5 ml) hergestellt, wobei die genannte Verbindung (0,4 g) als farbloser kristalliner Feststoff, Fp 146 bis 149°C, nach Reinigung auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 250  $\mu$ m, 100 g), wobei mit einem Gemisch aus Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2) eluiert wurde, und Kristallisation aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Leichtpetroleum (Kp 60 bis 80°C) erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 75,2 H 7,65 N 11,8%  
theoretische Werte für  $C_{22}H_{27}N_3O$ : C 75,6 H 7,8 N 12,05%.

c) 3-[2-(Dimethylamino)-äthyl]-N-(hydroxymethyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Äthanol (10 : 1)

Ein Gemisch aus [2-[5-(Aminocarbonyl)-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (3,0 g), wäßrigem Formaldehyd (36%, 20 ml) und Palladiumoxid auf Holzkohle (10%, 1,6 g) in Äthanol (200 ml) wurde bei Raumtemperatur und 3,16 kg/cm<sup>2</sup> 24 h lang hydriert. Der Katalysator wurde ab-

2940687

filtriert und das Filtrat wurde eingedampft, wodurch eine weiße Paste erhalten wurde, die auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 200 g) gereinigt wurde, wobei mit Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 4 : 1) eluiert wurde. Auf diese Weise wurde ein rosa wachsartiger Feststoff (1,2 g) erhalten. Dieses Material wurde mit siedendem Aceton verrührt, wodurch die genannte Verbindung (0,44 g), Fp 148 bis 151°C, erhalten wurde.

Analyse:	gefunden:	C 64,05	H 7,6	N 15,9%
theoretische Werte für				
$C_{14}H_{19}N_3O_2 \cdot 0,1C_2H_6O$ :		C 64,1	H 7,5	N 15,9%.

#### Beispiel 11

a) 3-[2-[(1-Methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Wasser (4 : 1)

Eine Lösung von 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid (0,5 g) in Äthanol (100 ml), die Benzylacetat (2 ml) enthielt, wurde über einem Katalysator aus vorreduziertem Palladiumoxid auf Kohlenstoff (10%, 0,5 g) und unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck gerührt. Nach 16 h wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Das resultierende Öl wurde in Äthylacetat (20 ml) aufgelöst und tropfenweise zu rasch gerührtem Leichtpetroleum (Kp 40 bis 60°C) (80 ml) gegeben. Ein feinverteilter weißer amorpher Feststoff fiel aus und dieser wurde gesammelt und getrocknet (0,8 g). Die Wiederausfällung unter Verwendung der gleichen Volumina von Äthylacetat und Leichtpetroleum (Kp 40 bis 60°C) lieferte die genannte Verbindung als weißen Feststoff (0,51 g), Fp 110 bis 117°C.

2940687

Analyse:

gefunden: C 74,3 H 7,7 N 12,6%

theoretische Werte für  
 $C_{21}H_{25}N_3O \cdot 1/4 H_2O$ :

C 74,6 H 7,6 N 12,4%.

b) 3-[2-[(1-Methyläthyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser  
(4 : 4 : 4 : 5)

In ähnlicher Weise, wie im Beispiel 11a beschrieben, wurde 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid (0,4 g) und Aceton (10 ml) in Äthanol (150 ml) bei 2,81 kg/cm<sup>2</sup> 4 h lang hydriert, wodurch nach Umwandlung in das Kreatininsulfatsalz die genannte Verbindung (0,27 g) als farbloser kristalliner Feststoff, Fp 220 bis 228°C (Zers.), erhalten wurde.

Analyse:

gefunden: C 44,8 H 6,3 N 17,65%

theoretische Werte für

$C_{14}H_{19}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 1,25 H_2O$ : C 45,15 H 6,4 N 17,55%.

### Beispiel 12

3-[2-[[3-(4-Chlorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Maleinsäure und Wasser  
(1 : 1 : 1)

Ein Gemisch aus 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid (0,7 g), 4-(4-Chlorphenyl)-butan-2-on (1 ml) und Natriumcyanoborhydrid (0,31 g) in Methanol (30 ml) wurde 4 Tage bei 20°C gehalten. Die Lösung wurde durch Zugabe von wäßriger 2N-Salzsäurelösung bei einem pH-Wert von 6 gehalten. Überschüssiger ätherischer Chlorwasserstoff wurde zugegeben und das feste Produkt wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand wurde mit

2940687

konzentriertem wäßrigen Ammoniak (10 ml) alkalisch gemacht. Das Gemisch wurde mit Äthylacetat (3 x 30 ml) extrahiert und das Eindampfen der gewaschenen ( $H_2O$ ) und getrockneten ( $MgSO_4$ ) organischen Extrakte lieferte einen hellgelben Gummi. Der Gummi wurde in absolutem Äthanol (10 ml) wieder aufgelöst und mit Maleinsäure (0,5 g) versetzt. Die Zugabe von trockenem Äther (100 ml) lieferte die genannte Verbindung (0,27 g) als hellgelben Feststoff, Fp 126 bis 130°C.

Analyse:	gefunden:	C 59,75	H 5,65	N 8,6%
theoretische Werte für				
$C_{21}H_{24}ClN_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ :		C 59,6	H 5,95	N 8,35%.

### Beispiel 13

3-[2-(Phenylmethylenamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure, Äthanol und Wasser (3 : 5 : 4 : 2 : 6)

1) 3-[2-(Phenylmethylenamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Wasser (4 : 3)

Frisch-destillierter Benzaldehyd (0,6 g) in Benzol (3 ml) wurde zu 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid (1,2 g) bei Raumtemperatur gegeben. Es schied sich ein gummiartiges Öl ab und das Gemisch wurde manuell 15 min lang gerührt, bevor es über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Das Gemisch wurde zu einem orangen Gummi eingedampft, der mit einem Äther/Benzol-Gemisch (1 : 1, 200 ml) verrührt wurde, wodurch die genannte Verbindung als grauweißer Feststoff (1,1 g), Fp 152 bis 157°C, erhalten wurde.

2940687

Analyse:

gefunden: C 71,0 H 6,0 N 13,8%

theoretische Werte für  
 $C_{18}H_{17}N_3O_{3/4}H_2O$ :

C 70,9 H 6,1 N 13,8%.

- 2) 3-[2-(Phenylmethylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid,  
Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure, Äthanol und  
Wasser (3 : 5 : 4 : 2 : 6)

Natriumborhydrid (0,05 g) wurde unter Rühren zu einer Lösung von 3-[2-(Phenylmethylidenamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid (0,75 g) in absolutem Äthanol (2,5 ml) von 0 bis 3°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei 3 bis 10°C gerührt und sodann mit 2N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 bis 4 angesäuert. Das Gemisch wurde mit Chloroform (3 x 10 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde zur Trockene im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde mit Äthylacetat und Äthanol gewaschen. Die organischen Waschwässer wurden kombiniert und im Vakuum eingedampft, wodurch ein öliges Feststoff (0,3 g) erhalten wurde. Die Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselsäure (20 x 20 x 0,2 cm) unter Verwendung eines Gemisches von Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 1,5) als Elutionsmittel lieferte ein gelbes Öl (0,15 g). Die Umwandlung des Öls in sein Kreatininsulfatsalz lieferte die genannte Verbindung (0,14 g) als farblosen kristallinen Feststoff, Fp 190 bis 200°C.

Analyse:

gefunden: C 46,35 H 5,75 N 16,15%

theoretische Werte für

$C_{18}H_{19}N_3O_{0.1,66}C_4H_7N_3O_{0.1,33}H_2SO_4 \cdot 0,66C_2H_6O \cdot 2H_2O$ :

C 45,95 H 6,1 N 16,5%.

Beispiel 14

3-[2-(Methylamino)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Äthanol (10 : 1)

Eine Lösung von 3-[2-[(Methyl-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid (1,05 g) in absolutem Äthanol (200 ml) wurde über vorreduziertem Palladiumoxid auf Holzkohle (10%, 0,5 g) 2,5 h lang bei Raumtemperatur und -druck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wodurch die genannte Verbindung (0,7 g) als farbloser kristalliner Feststoff erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthanol : Wasser (1 : 1),  $R_f$  0,3.

Analyse:	gefunden:	C 66,3	H 7,3	N 18,7%
theoretische Werte für				
$C_{12}H_{15}N_3O_2 \cdot 0,1C_2H_6O$ :		C 66,0	H 7,1	N 18,9%.

Beispiel 15

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbothioamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (4 : 5 : 4 : 10)

1) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbothioamid

Schwefelwasserstoff wurde durch eine gerührte Lösung von 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (4 g) und Triäthylamin (3 ml) in trockenem Dimethylformamid (100 ml) 6 h lang durchgeleitet und das Reaktionsgemisch wurde weitere 7 Tage lang gerührt. Schwefelwasserstoffgas wurde durch das Reaktionsgemisch 0,5 h lang an jedem Tag hindurchgeleitet. Wasser (200 ml) wurde



2940687

zugegeben und das Gemisch wurde mit Äthylacetat (3 x 200 ml) extrahiert. Beim Eindampfen der gewaschenen ( $H_2O$ ) und getrockneten ( $MgSO_4$ ) Extrakte wurde ein gelber Rückstand erhalten, der beim Verrühren mit Äther ein gelbes Pulver (4,1 g) ergab. Eine Probe wurde aus Äthanol kristallisiert, wodurch die genannte Verbindung in Form von gelben Mikrokristallen, Fp 195 bis 198°C (Zers.), erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 65,05 H 4,3 N 11,65%  
theoretische Werte für  $C_{19}H_{15}N_3O_2S$ : C 65,3 H 4,3 N 12,0%.

2) 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbothioamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser  
(4 : 5 : 4 : 10)

Eine Lösung von 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbothioamid (2 g) in äthanolischem Methylamin (33%, 30 ml) wurde 3,5 h lang bei 20°C gehalten und sodann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde auf Kieselsäure (60 g) chromatographiert, mit Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 4 : 0,5) eluiert, wodurch die Hauptkomponente des Reaktionsgemisches als gelber Gummi (0,45 g) erhalten wurde. Dieses Material wurde in heißem wäßrigen Äthanol (20%, 20 ml) wieder aufgelöst und mit einer wäßrigen Kreatinin- und Schwefelsäurelösung (2M, 1,0 ml) behandelt. Beim Abkühlen schieden sich hellgelbe Mikrokristalle (0,41 g) der genannten Verbindung, Fp 202 bis 205°C (Zers.), ab.

Analyse: gefunden: C 37,9 H 5,3 N 18,75%  
theoretische Werte für  
 $C_{11}H_{13}N_3S \cdot 1,25C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 2,5H_2O$ : C 38,15 H 5,7 N 18,85%.

Beispiel 16

3-(2-Aminoäthyl)-1-(phenylmethyl)-1H-indol-5-carboxamid,  
Verbindung mit Maleinsäure und Wasser (4 : 4 : 1)

- 1) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-  
1-(phenylmethyl)-1H-indol-5-carbonitril

Natriumhydrid (0,16 g) wurde zu einer Lösung von 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (2,0 g) in trockenem Dimethylformamid (40 ml) unter Stickstoff gegeben. Nach 0,5 h wurde Benzylchlorid zugesetzt und nach weiteren 2 h wurde das Gemisch mit Wasser (150 ml) verdünnt und mit Äthylacetat (3 x 40 ml) extrahiert. Beim Eindampfen des gewaschenen (H<sub>2</sub>O) und getrockneten (MgSO<sub>4</sub>) Extrakts wurde ein rotes Öl erhalten, das mit Äther verrührt und sodann aus Äthanol kristallisiert wurde, wodurch die genannte Verbindung als gelbe Mikrokristalle (1,2 g), Fp 182 bis 184°C, erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äther, R<sub>f</sub> 0,45.

- 2) 3-(2-Aminoäthyl)-1-(phenylmethyl)-1H-indol-5-carbo-  
nitril, Verbindung mit Maleinsäure und Wasser  
(4 : 4 : 1)

Ein Gemisch aus 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1-(phenylmethyl)-1H-indol-5-carbonitril (1 g) und Hydrazinhydrat (1 ml) in Äthanol (40 ml) unter Stickstoff wurde 2 h lang auf 60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde mit wäßriger 2N-Natriumcarbonatlösung (40 ml) von 50°C 0,5 h lang behandelt. Das Gemisch wurde mit Äthylacetat (3 x 40 ml) extrahiert

2940687

und die kombinierten organischen Extrakte wurden gewaschen ( $H_2O$ ), getrocknet ( $MgSO_4$ ) und auf ca. 50 ml eingengt. Eine Lösung von Maleinsäure (0,3 g) in Äthylacetat (10 ml) wurde zugesetzt, wodurch die genannte Verbindung als gelber kristalliner Feststoff (0,7 g), Fp 182 bis 184°C, erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 66,4 H 5,4 N 10,9%  
theoretische Werte für  
 $C_{18}H_{17}N_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ : C 66,75 H 5,45 N 10,6%.

3) 3-(2-Aminoäthyl)-1-(phenylmethyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Maleinsäure und Wasser (4 : 4 : 1)

Nach der Methode des Beispiels 9 (3a) lieferte die Behandlung von 3-(2-Aminoäthyl)-1-(phenylmethyl)-1H-indol-5-carbonitril (0,6 g) mit Amberlite-Harz (5 g) die genannte Verbindung als braune Mikrokristalle (0,15 g), Fp 188 bis 189°C.

Analyse: gefunden: C 63,15 H 5,85 N 10,4%  
theoretische Werte für  
 $C_{18}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ : C 63,15 H 5,85 N 10,05%.

Beispiel 17

3-(2-Aminoäthyl)-1-methyl-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Maleinsäure, Methanol und Wasser (4 : 4 : 4 : 1)

1) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1-methyl-1H-indol-5-carbonitril, Verbindung mit Äthylacetat (10 : 1)

Nach der Methode des Beispiels 16 (1) lieferten 3-[2-(1,3-

2940687

Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carbonitril (3 g) und Methyljodid (1 ml) die genannte Verbindung in Form von hellgelben Mikrokristallen (1,8 g), Fp 212 bis 214°C.

Analyse: gefunden: C 71,8 H 4,5 N 12,5%  
theoretische Werte für  
 $C_{20}H_{15}N_3O_2 \cdot 0,1C_4H_8O_2$ : C 72,1 H 4,65 N 12,35%.

2) 3-(2-Aminoäthyl)-1-methyl-1H-indol-5-carbonitril,  
Verbindung mit Maleinsäure und Äthylacetat (4 : 4 : 1)

Nach der Methode des Beispiels 16 (2) lieferten 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1-methyl-1H-indol-5-carbonitril (1,0 g) und Hydrazinhydrat (1 ml) die genannte Verbindung in Form von hellgelben Nadeln (0,6 g), Fp 163 bis 165°C.

Analyse: gefunden: C 60,7 H 5,4 N 12,5%  
theoretische Werte für  
 $C_{12}H_{13}N_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25C_4H_8O_2$ : C 60,5 H 6,0 N 12,6%.

3) 3-(2-Aminoäthyl)-1-methyl-1H-indol-5-carboxamid, Ver-  
bindung mit Maleinsäure, Methanol und Wasser  
(4: 4: 4 : 1)

Nach dem Verfahren des Beispiels 16 (3) lieferte die Behandlung von 3-(2-Aminoäthyl)-1-methyl-1H-indol-5-carbonitril, Maleat (0,4 g) mit Amberlite-Harz (5 g) die genannte Verbindung in Form von hellgelben Nadeln (0,23 g), Fp 161 bis 163°C.

Analyse: gefunden: C 54,5 H 5,6 N 11,45%  
theoretische Werte für  
 $C_{12}H_{15}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot CH_3OH \cdot 0,25H_2O$ : C 55,1 H 6,0 N 11,2%.

Beispiel 18

3-(3-Aminopropyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Wasser und Äthylacetat (10 : 5 : 1)

1) 5-Brom-3-(3-chlorpropyl)-1H-indol

5-Chlorpentanal (ca. 70% rein, 8,0 g) wurde zu einer Suspension von 4-Bromphenylhydrazinhydrochlorid (13,4 g) in wäßriger Essigsäure (50%, 300 ml) gegeben. Das Gemisch wurde rasch zum Siedepunkt unter heftigem Rühren erhitzt und 7 h lang am Rückfluß gehalten. Die resultierende dunkelbraune Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser (300 ml) verdünnt und mit Äthylacetat (4 x 150 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser (200 ml) und gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung (4 x 250 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und eingedampft, wodurch ein dunkelbraunes Öl (14,7 g) erhalten wurde. Dieses wurde auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 200 g) gereinigt, wobei mit Äthylacetat : Leichtpetroleum (Kp 60 bis 80°C) (1 : 2) eluiert wurde. Daran schloß sich eine zweimalige Kolben-zu-Kolben-Destillation im Vakuum an, wodurch die genannte Verbindung als gelbes Öl (4 g), Kp 200°C, 0,5 mm, erhalten wurde, welche beim Lagern rasch dunkel wurde.

Analyse: gefunden: C 48,2 H 4,1 N 5,2%  
theoretische Werte für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrClN}$ : C 48,5 H 4,1 N 5,1%.

2) 2-[3-[5-Brom-1H-indol-3-yl]-propyl]-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion

Ein Gemisch aus 5-Brom-3-(3-chlorpropyl)-1H-indol (1,35 g), Kaliumphthalimid (0,93 g) und Kaliumjodid (1,3 g) in trok-

kenem Dimethylformamid (20 ml) wurde unter Rühren 3 h lang auf 105°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit Wasser (30 ml) verdünnt. Es schied sich ein Öl aus, das im Verlauf der nächsten 5 min kristallisierte. Der resultierende Feststoff wurde gesammelt und gründlich mit Wasser gewaschen. Das Produkt wurde aus 2-Propanol (50 ml) umkristallisiert, wodurch die genannte Verbindung als hellgelber kristalliner Feststoff (1,1 g), Fp 168,5 bis 170°C, erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 59,9 H 4,0 N 7,2%  
theoretische Werte für  $C_{19}H_{15}BrN_2O_2$ : C 59,5 H 3,95 N 7,3%.

3) 3-[3-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-propyl]-1H-indol-5-carbonitril

2-[3-[5-Brom-1H-indol-3-yl]-propyl]-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion (8,43 g) und Kupfer(I)-cyanid (3,2 g) wurden zu N-Methyl-2-pyrrolidinon (20 ml) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das gerührte Gemisch wurde im Verlauf von 25 min auf Rückflußtemperatur erhitzt und 45 min lang am Rückfluß gehalten. Sodann wurde es auf Raumtemperatur abgekühlt und auf Eiswasser (300 g) gegossen. Konzentrierter wäßriger Ammoniak (40 ml) und Äthylacetat (300 ml) wurden zugegeben und das Gemisch wurde 20 min lang heftig gerührt. Die braune organische Schicht wurde von der blauen wäßrigen Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde sodann mit Äthylacetat (3 x 100 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Lösungen wurden mit Wasser (3 x 100 ml) gewaschen, bis die Waschflüssigkeiten farblos waren. Die Lösungen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingedampft, wodurch ein rehbrauner Feststoff (6,85 g) erhalten wurde, der aus einem Gemisch aus Isopropylacetat (300 ml) und 2-Propanol (100 ml)

2940687

umkristallisiert wurde, wodurch die genannte Verbindung als hell-rehbrauner Feststoff (5,2 g), Fp 193 bis 195°C, erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 73,3 H 4,85 N 12,3%  
theoretische Werte für  $C_{20}H_{15}N_3O_2$ : C 73,0 H 4,6 N 12,8%.

4) 3-(3-Aminopropyl)-1H-indol-5-carbonitril, Hydrochlorid

Hydrazinhydrat (5,25 ml) wurde zu einer Suspension von 3-[3-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-propyl]-1H-indol-5-carbonitril (4 g) in absolutem Äthanol (120 ml) von 60°C gegeben. Das Gemisch wurde 2 h lang auf 60 bis 80°C erhitzt. Nach 20 min hatte sich der Feststoff aufgelöst, doch hatte sich nach 40 min ein schwerer cremeförmiger Niederschlag gebildet. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und im Vakuum zu einer cremefarbenen Paste eingedampft, die in 2N-wässriger Natriumcarbonatlösung (100 ml) aufgenommen wurde. Das Gemisch wurde 30 min auf 40 bis 50°C erwärmt. Die Lösung und das so erhaltene Öl wurden mit Äthylacetat (3 x 75 ml) extrahiert und die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft, wodurch ein orangefarbenes Öl erhalten wurde, das beim Stehenlassen kristallisierte (2,27 g), Fp 80 bis 85°C.

Ein Teil des Produkts (0,7 g) wurde in Äthylacetat (25 ml) aufgelöst und mit äthanolischem Chlorwasserstoff behandelt. Es wurde ein grauweißer Feststoff ausgefällt, der gesammelt, mit Äthylacetat gewaschen und aus einem Gemisch aus Äthanol (20 ml) und Äthylacetat (35 ml) umkristallisiert wurde, wodurch die genannte Verbindung als feinverteilter grauweißer Feststoff, Fp 232 bis 237°C, erhalten wurde.

2940687

Analyse: gefunden: C 60,9 H 6,0 N 17,7%  
theoretische Werte für  $C_{12}H_{13}N_3 \cdot HCl$ : C 61,1 H 6,0 N 17,8%.

5) 3-(3-Aminopropyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Wasser und Äthylacetat (10 : 5 : 1)

Ein Gemisch aus 3-(3-Aminopropyl)-1H-indol-5-carbonitril (1,45 g) und Amberlite-Harz (17 g) in Wasser (100 ml) wurde 4,5 h am Rückfluß erhitzt. Das Harz wurde abfiltriert und das klare farblose Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wodurch ein weißer Feststoff (0,7 g), Fp 189°C, erhalten wurde. Die Umkristallisation des Feststoffes aus einem Gemisch aus Äthanol (15 ml), Äthylacetat (85 ml) und Leichtpetroleum (Kp 60 bis 80°C) (150 ml) lieferte die genannte Verbindung als sehr hellen gelben Feststoff (0,5 g), Fp 188 bis 194°C.

Analyse: gefunden: C 63,5 H 6,8 N 17,9%  
theoretische Werte für  $C_{12}H_{15}N_3O \cdot 0,5H_2O \cdot 0,1C_4H_8O_2$ : C 63,1 H 7,2 N 17,9%.

Beispiel 19

3-(2-Aminopropyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Maleinsäure und Wasser (2 : 2 : 1)

1) 3-(Dimethylaminomethyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (2 : 2 : 2 : 3)

Ein Gemisch aus wäßrigem Formaldehyd (36%, 0,56 g) und wäßrigem Dimethylamin (40%, 0,76 g) wurde zu einer Lösung von 1H-Indol-5-carboxamid (1 g) in Eisessig (50 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei 25°C gerührt.



Analyse:	gefunden:	C 42,1	H 6,2	N 18,8%
theoretische Werte für				
$C_{12}H_{15}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 1,5H_2O$ :		C 42,2	H 5,9	N 18,5%.

Natrium (0,1 g) wurde zu trockenem Nitroäthan (50 ml) gegeben und das Gemisch wurde unter Stickstoff gerührt, bis sich das ganze Natrium aufgelöst hatte (0,5 h). Eine Lösung von 3-(Dimethylaminomethyl)-1H-indol-5-carboxamid (2,5 g) in Nitroäthan (50 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 5 h am Rückfluß erhitzt. Das Nitroäthan wurde bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde in Äthylacetat (100 ml) wieder aufgelöst. Das Eindampfen der gewaschenen (2N-HCl, H<sub>2</sub>O) und getrockneten (MgSO<sub>4</sub>) Äthylacetatlösung lieferte die genannte Verbindung als hellgelben Feststoff, der aus Toluol/Äthanol in Form von cremefarbenen Mikrokristallen (2,21 g), Fp 164 bis 165°C, kristallisierte.

2940687

Analyse: gefunden: C 58,6 H 5,7 N 16,6%  
theoretische Werte für  $C_{12}H_{13}N_3O_3$ : C 58,3 H 5,3 N 17,0%.

3) 3-(2-Aminopropyl)-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung  
mit Maleinsäure und Wasser (2 : 2 : 1)

Ein Gemisch aus 3-[(2-Methyl-2-nitro)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid (1 g), Raney-Nickel (1 g) und Äthanol (100 ml) wurde 3 h in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde auf etwa 25 ml konzentriert. Eine Lösung von Maleinsäure (0,5 g) in Äthanol (25 ml) wurde zugegeben und nach 0,2 h wurde die Lösung mit Äther (150 ml) verdünnt. Das wiederholte Verrühren des resultierenden Gummis mit trockenem Äther ergab einen hellbraunen Feststoff, der abfiltriert und getrocknet wurde, wodurch die genannte Verbindung (0,68 g), Fp 180 bis 184°C, erhalten wurde.

Analyse: gefunden: C 56,3 H 5,95 N 11,9%  
theoretische Werte für  $C_{12}H_{15}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$ : C 56,15 H 5,85 N 12,25%.

Beispiel 20

3-(2-Aminoäthyl)-2-methyl-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung  
mit Salzsäure und Methanol (10 : 20 : 1)

1) 3-(2-Aminoäthyl)-2-methyl-1H-indol-5-carbonitril,  
Maleat

4-Cyanophenylhydrazin-hydrochlorid (3 g) wurde mit Natriumhydroxidlösung (2N, 70 ml) und Äthylacetat (100 ml) geschüttelt. Der getrocknete ( $Na_2SO_4$ ) organische Extrakt wurde

2940687

im Vakuum eingedampft, wodurch ein oranger Feststoff (2,2 g) erhalten wurde. 5-Chlorpentan-2-on (2 g), Methanol (50 ml) und Wasser (4 ml) wurden zu dem Feststoff gegeben und das Gemisch wurde 42 h am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde in Kaliumcarbonat (20%, 50 ml) aufgelöst und die Lösung wurde mit Äthylacetat (2 x 150 ml, 70 ml) extrahiert. Die getrockneten ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) Extrakte wurden im Vakuum eingedampft, wodurch ein braunes Öl (4,1 g) erhalten wurde, das in das Maleatsalz umgewandelt wurde, wodurch die genannte Verbindung (2,65 g) als grauweißer kristalliner Feststoff, Fp 177,5 bis 179°C, erhalten wurde.

Analyse:	gefunden:	C 60,9	H 5,6	N 13,4%
theoretische Werte für				
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ :		C 60,9	H 5,4	N 13,3%.

2) 3-(2-Aminoäthyl)-2-methyl-1H-indol-5-carboxamid,  
Verbindung mit Salzsäure und Methanol (10 : 20 : 1)

3-(2-Aminoäthyl)-2-methyl-1H-indol-5-carbonitril, Maleat (1,2 g) wurde mit Amberlite-Harz (32 g) gemäß Beispiel 9 (3a) hydrolysiert. Nach der Umwandlung in das Hydrochloridsalz wurde die genannte Verbindung (0,84 g) als lederfarbener kristalliner Feststoff, Fp 208 bis 212°C, erhalten.

Analyse:	gefunden:	C 49,7	H 5,9	N 41,1
theoretische Werte für				
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot 0,1\text{MeOH}$ :		C 49,6	H 6,0	N 14,3,
Analyse:	gefunden:	Cl 24,0%		
theoretische Werte für				
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2\text{HCl} \cdot 0,1\text{MeOH}$ :		Cl 24,2%.		

2940687

Beispiel 21

3-(2-Aminoäthyl)-2-methyl-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Salzsäure und Methanol (10 : 20 : 1)

Eine Lösung von 4-Hydrazinbenzamid (0,5 g) und 5-Chlorpentan-2-on (0,55 g) in Methanol (10 ml) und Wasser (1 ml) wurde 13 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde in Methanol (10 ml) aufgelöst. Das unlösliche Material wurde durch Filtration durch Hyflo entfernt. Überschüssiger ätherischer Chlorwasserstoff wurde zu dem Filtrat gegeben und das Produkt fiel durch Zugabe von Äthylacetat (25 ml) und Äther (150 ml) aus. Die Kristallisation aus einem Gemisch aus Methanol und Äthylacetat lieferte die genannte Verbindung als lederfarbene Kristalle (0,3 g), Fp 207 bis 213°C. T.L.C. Kieselsäure, Methanol : Ammoniak (20 : 1),  $R_f$  0,4.

Beispiel 22

3-(2-Aminoäthyl)-2-phenyl-1H-indol-5-carboxamid, Maleat

1) 3-(2-Aminoäthyl)-2-phenyl-1H-indol-5-carbonitril, Maleat

Nach der Methode des Beispiels 20 lieferten 4-Cyanophenylhydrazin (3,3 g) und  $\gamma$ -Chlorbutyrophenon (4,8 g) die genannte Verbindung (3,23 g) als cremefarbenen kristallinen Feststoff, Fp 200 bis 202°C.

Analyse: gefunden: C 67,2 H 5,0 N 10,9%  
theoretische Werte für  $C_{17}H_{15}N_3C_4H_4O_4$ : C 66,8 H 5,1 N 11,1%

2940687

2) 3-(2-Aminoäthyl)-2-phenyl-1H-indol-5-carboxamid,  
Maleat

3-(2-Aminoäthyl)-2-phenyl-1H-indol-5-carbonitril, Maleat (2 g) wurde mit Amberlite-Harz (50 g) gemäß Beispiel 9 (3a) hydrolysiert. Nach Umwandlung in das Maleatsalz wurde die genannte Verbindung (0,68 g) als farbloser kristalliner Feststoff, Fp 188,5 bis 190,5°C, erhalten.

Analyse:	gefunden:	C 63,6	H 5,5	N 10,4%
theoretische Werte für				
$C_{17}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O$ :		C 63,8	H 5,4	N 10,6%.

Beispiel 23

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonitril (10,0 g) wurde mit Amberlite-Harz (90 g) in Wasser (155 ml) 17 h am Rückfluß gerührt. Das Harz wurde abfiltriert und mit heißem Wasser und heißem Äthanol gewaschen. Die äthanolischen und wäßrigen Waschwässer wurden kombiniert und im Vakuum eingedampft, wodurch ein hellgelber Feststoff (5,0 g) erhalten wurde. Die Kristallisation aus Wasser lieferte die genannte Verbindung (3,0 g) als grauweißen Feststoff, Fp 173 bis 176°C. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,33.

Beispiel 24

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Maleat

Ein Gemisch aus 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonitril (2 g)

2940687

und feinvermahlenem Kaliumhydroxid (10 g) in 2-Methyl-2-propanol (50 ml) und Dimethylsulfoxid (2 ml) wurde 3 Tage lang am Rückfluß unter Rühren erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Äthylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden eingedampft, wodurch ein gelbes Öl (2,9 g) erhalten wurde. Die Umwandlung des Öls in sein Maleatsalz in 2-Propanol und die anschließende Kristallisation aus wäbrigem Äthanol lieferten die genannte Verbindung (1,9 g) als lederfarbenen kristallinen Feststoff, Fp 166 bis 168°C. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,33.

#### Beispiel 25

#### 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid

- 1) 4{[4-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-butyriden]-hydrazino]-benzamid

Eine Lösung von 4-Hydrazinobenzamid (0,26 g) in 25%iger wäßriger Essigsäure (20 ml) wurde zu 4-[1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl]-butanaldiäthylacetal (0,5 g) gegeben. Das Gemisch wurde auf einem Dampfbad 2 h lang erhitzt und dann abgekühlt. Das Gemisch wurde dekantiert, wodurch ein Öl zurückblieb, das mit Methanol (3 ml) verrührt wurde. Der resultierende Feststoff wurde mit Wasser (5 ml) gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet, wodurch die genannte Verbindung (0,55 g) als gelber kristalliner Feststoff, Fp 147 bis 152°C (Zers.), erhalten wurde.

T.L.C. (Kieselsäure/Äthylacetat)  $R_f$  0,4.

2940687

2) 2-[2-[1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid

Ein inniges Gemisch aus dem Benzamid, hergestellt gemäß (1), (4,5 g) und gepulvertem geschmolzenen Zinkchlorid (2 g) wurde 30 min lang auf 140 und 165°C erhitzt. Der resultierende glasartige Feststoff wurde in siedender Essigsäure (200 ml) aufgelöst und die gekühlte Lösung wurde von etwas restlichem Gummi dekantiert. Schwefelwasserstoffgas wurde durch die Lösung perlen gelassen und die ausgefällten Zinksalze wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0,88 Ammoniak auf einen pH-Wert von 8 bis 9 alkalisch gemacht, wodurch das Produkt als gelber Feststoff (2,7 g) ausgefällt wurde, der aus einem Gemisch aus Toluol und Methanol umkristallisiert wurde, wodurch das genannte Carboxamid, Fp 255 bis 260°C (Zers.), erhalten wurde.

T.L.C. (Kieselsäure/Äthylacetat : Petrolsprit (Kp 60 bis 80°C) 9 : 1),  $R_f$  0,4.

3) 3-[2-Aminoäthyl]-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser

Hydrazinhydrat (30 ml) wurde zu dem rohen Phthalimidocarboxamid, hergestellt gemäß (2) oben, (1,5 g) in Äthanol (60 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 2,5 h lang am Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde mit 2N-Natriumcarbonatlösung (60 ml) gerührt. Die resultierende Lösung wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äthanol extrahiert und die kombinierten Extrakte wurden eingedampft, wodurch ein gelber Feststoff erhalten wurde, der in heißem Äthanol (45 ml) aufgelöst wurde. Es wurde mit einer Lösung von Kreatinin-

2940687

sulfat (1,6 g) in Wasser (20 ml) und Äthanol (10 ml) behandelt. Die erhaltene Lösung wurde mit Äthanol auf 85 ml verdünnt. Die genannte Verbindung (1,8 g) fiel als grauweißer Feststoff, Fp 205 bis 210°C, aus.

Beispiel 26

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid

[2-[5-(Aminocarbonyl)-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (0,15 g) in Äthanol (20 ml) wurde über Palladiumoxid auf Holzkohle (10%, 0,2 g, vorhydriert) hydriert. Die Absorption des Wasserstoffs (7 ml) war innerhalb von 3 min vollständig.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft, wodurch ein farbloses Öl (0,08 g) erhalten wurde.

Eine Lösung dieses Öls in Äthanol (5 ml) und Wasser (1 ml) wurde am Rückfluß erhitzt und mit einer Lösung von Kreatininsulfat (0,11 g) in Wasser (1 ml) versetzt. Der nach dem Abkühlen ausgeschiedene kristalline Feststoff wurde abfiltriert, wodurch die genannte Verbindung als ihr hydratisiertes Kreatininsulfatsalz (0,115 g) in Form eines farblosen kristallinen Feststoffes, Fp 205 bis 210°C, erhalten wurde.

T.L.C. (Kieselsäure/Äthylacetat : Propan-2-ol : Wasser : Ammoniak, 25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,35.



Beispiel 27

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Maleat, Verbindung mit Äthanol (2 : 2 : 1)

Ein Gemisch aus 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-äthyl]-1H-indol-5-carboxamid (0,3 g), Äthanol (2 ml) und äthanolischem Methylamin (33%, 1 ml) wurde 1,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde nach 5 min homogen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft, wodurch ein gelbes Öl zurückblieb. Das Öl wurde in Äthanol (2 ml) aufgelöst und mit einer Lösung von Maleinsäure (0,1 g) in Äthanol (1 ml) versetzt. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch die genannte Verbindung (0,12 g) als weißer kristalliner Feststoff erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,33.

Beispiel 28

Umkristallisation von 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Maleat

3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Maleat, Verbindung mit Äthanol (2 : 2 : 1) (10 g) wurde in heißem Wasser (50 ml) aufgelöst, wodurch eine klare gelbe Lösung erhalten wurde. Diese wurde auf Raumtemperatur unter Rühren abgekühlt. Der resultierende Feststoff wurde abfiltriert und bei 50°C im Vakuum getrocknet, wodurch die genannte Verbindung (8,6 g) als weißer kristalliner Feststoff,  $F_p$  180 bis 183°C, erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,4.

2940687

Analyse:

gefunden: C 56,47 H 5,33 N 13,19%

theoretische Werte für

$C_{11}H_{13}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ :

C 56,4 H 5,37 N 13,16%

### Beispiel 29

#### 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carboxamid, Maleat

Eine Lösung von 3-(2-Aminoäthyl)-1H-indol-5-carbonitril (2 g) und Kalium-tert.-butoxid (12 g) in einem Gemisch aus tert.-Butanol (50 ml) und Dimethylsulfoxid (3 ml) wurde 72 h lang am Rückfluß gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit Wasser (50 ml) verdünnt. Das Produkt wurde in Äthylacetat (2 x 50 ml) extrahiert und die getrockneten ( $Na_2SO_4$ ) Extrakte wurden eingedampft, wodurch ein gelbes Öl (3 g) zurückblieb. Das Öl wurde in 2-Propanol (10 ml) aufgelöst und die resultierende Lösung wurde zu einer heißen Lösung von Maleinsäure (1,25 g) in 2-Propanol (20 ml) gegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Äthylacetat (50 ml) verdünnt. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert und bei 50°C getrocknet, wodurch die genannte Verbindung (1,6 g) als weißer Feststoff, Fp 161 bis 162°C, erhalten wurde. T.L.C. Kieselsäure, Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 8 : 2),  $R_f$  0,4.

### Beispiel 30

#### 3-(2-Aminoäthyl)-1-butyl-1H-indol-5-carboxamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (8 : 10 : 9 : 16)

- 1) [2-[5-(Aminocarbonyl)-1-butyl-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester

2940687

Nach der Methode des Beispiels 16 (1) lieferten [2-[5-(Aminocarbonyl)-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1,5 g), Natriumhydrid (0,16 g) und 1-Brombutan (1 ml) einen hellbraunen öligen Feststoff (1,5 g). Die Chromatographie auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 60 g) unter Elution mit Chloroform, das 1% Methanol enthielt, lieferte die genannte Verbindung (1,0 g) als farblosen kristallinen Feststoff, Fp 138 bis 139°C (Äthylacetat).

Analyse: gefunden: C 70,0 H 6,9 N 10,4%  
theoretische Werte für  $C_{23}H_{27}N_3O_3$ : C 70,2 H 6,9 N 10,7%.

2) 3-(2-Aminoäthyl)-1-butyl-1H-indol-5-carboxamid. Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser  
(8 : 10 : 9 : 16)

Eine Lösung von [2-[5-(Aminocarbonyl)-1-butyl-1H-indol-3-yl]-äthyl]-carbaminsäure, Phenylmethylester (1 g) in Analar-Äthylacetat (60 ml) wurde bei Raumtemperatur und -druck über Palladiumoxid auf Holzkohle (10%, 0,5 g, vorreduziert) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Das Gemisch wurde durch ein Hyflo-Kissen filtriert und das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft, wodurch ein farbloser Feststoff (0,28 g) erhalten wurde. Dieses Material wurde auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 25 g) gereinigt, wobei mit einem Gemisch aus Äthylacetat : 2-Propanol : Wasser : Ammoniak (25 : 15 : 4 : 1) eluiert wurde. Auf diese Weise wurde ein farbloses Öl (0,15 g) erhalten, das in sein Kreatininsulfatsalz umgewandelt wurde, wodurch die genannte Verbindung (0,17 g) als farbloser Feststoff, Fp 143 bis 148°C, erhalten wurde.

2940687

Analyse:

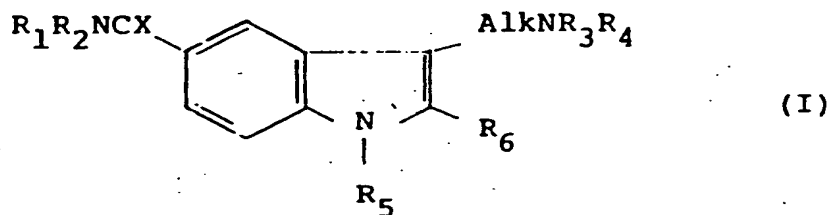
gefunden: C 43,95 H 6,4 N 17,2%

theoretische Werte für

$8C_{15}H_{21}N_3O \cdot 10C_4H_7N_3O \cdot 9H_2SO_4 \cdot 16H_2O$ : C 43,9 H 6,7 N 17,3%

# Z u s a m m e n f a s s u n g

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der  $R_1$  und  $R_2$  jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Fluoralkyl- oder Alkylgruppe stehen, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls durch eine Alkenylgruppe oder durch eine

Gruppe  $-OR_7$  oder  $-N \begin{smallmatrix} R_7 \\ R_8 \end{smallmatrix}$  substituiert ist, wobei  $R_7$  und  $R_8$

für ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe stehen oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen gesättigten monocyclischen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der eine weitere Heterofunktion (z.B.  $-O-$ ,  $-NH$  oder  $NMe$ ) enthalten kann,  $R_3$  und  $R_4$  die gleichen Bedeutungen haben wie  $R_1$  und  $R_2$  und miteinander eine Aralkylidengruppe bilden können,  $R_5$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Aralkylgruppe steht,  $R_6$  für ein Wasserstoffatom oder eine Aryl- oder  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe steht, Alk für eine  $C_1-C_4$ -Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls an einem oder mehreren ihrer Kohlenstoffatome durch 1 bis 3  $C_1-C_3$ -Alkylgruppen substituiert ist, und X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze, Hydrate und Biovorläufer.

-101-

2940687

Die Indole (I) können durch Kombinationen von Reaktionen zur Einführung der gewünschten Substituenten in geeignete Zwischenprodukte entweder vor oder nach der Cyclisierung zur Bildung des Indolkerns hergestellt werden. Die Verbindungen haben selektive Wirkungen auf die Blutgefäße und insbesondere blutdrucksenkende Eigenschaften. Sie können in herkömmlicher Weise als Arzneimittel formuliert werden.